RODICA JEICAN

TERAPII BIOLOGICE ÎN DEPRESII

Copertă: Lucian Manoilă
Grafician: Angela Faina
Redactare şi tehnoredactare: Andreia E. Precub
Coordonator colecţie: Nadia Laura Baciu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
JEICAN, RODICA
Terapii biologice în depresii / Rodica Jeican : pref.: acad. prof. dr. Virgil Enătescu. - Cluj Napoca : Ecou Transilvan, 2012
ISBN 978-606-8438-28-3

616.895.4

© Editura ECOU TRANSILVAN, Cluj-Napoca, 2012
Colecţia: MEDICINĂ ŞI SĂNĂTATE
e-mail: office@edituraecou.ro
telefon: 0745.828.755; 0364730441
www.edituraecou.ro

RODICA JEICAN

TERAPII BIOLOGICE ÎN DEPRESII

Cuvânt introductiv de
Acad. prof. dr. **Virgil Enătescu**

Editura ECOU
2012

DEDIC ACEASTĂ CARTE PACIENŢILOR
CARE AU PURTAT SAU POARTĂ
CRUCEA GREA A DEPRESIEI

MULŢUMIRI DOMNULUI ACADEMICIAN PROFESOR DOCTOR **VIRGIL ENĂTESCU**

pentru amabiliatea şi bunăvoinţa cu care a răspuns întotdeauna solicitărilor mele

CUPRINS

Cuvânt introductiv de Acad. prof. dr. Virgil Enătescu / 11

CAPITOLUL 1. TULBURĂRILE AFECTIVE /15

CAPITOLUL 2. PSIHOFIZIOLOGIA DEPRESIEI / 19

CAPITOLUL 3. BAZELE BIOLOGICE ALE DEPRESIEI / 24
- 3.1. Ipoteza monoaminergică / 24
- 3.2. Neuronii noradrenergici / 25
- 3.3. Neuronii dopaminergici / 27
- 3.4. Neuronii serotoninergici / 28
- 3.5. Ipoteza neurokininergică a disfuncţiei emoţionale / 29

CAPITOLUL 4. DESPRE INDUSTRIA MEDICAMENTELOR PSIHOTROPE / 30

CAPITOLUL 5. ANTIDEPRESIVELE / 34
- 5.1. Teorii asupra acţiunii antidepresivelor / 34
- 5.2. Farmacocinetica antidepresivelor / 37
- 5.3. Clasificarea antidepresivelor / 38
- 5.4. Antidepresivele clasice. Timoregulatoare şi neuroleptice / 40
- 5.5. Indicaţiile clinice ale antidepresivelor / 58
- 5.6. Alegerea unui antidepresiv / 74
- 5.7. Caracteristici mai deosebite ale antidepresivelor / 76
- 5.8. Dozele în administrarea antidepresivelor / 81
- 5.9. Modele de alegere a antidepresivelor / 84
- 5.10. Depresiile rezistente / 90
- 5.11. Combinaţii de antidepresive / 94

5.12. Schimbarea antidepresivelor / 95
5.13. Tratamentul antidepresiv de întreţinere / 96
5.14. Tratamentul antidepresiv medicamentos şi electroconvulsivant (TEC) / 97
5.15. Tratamentul discontinuu / 98
5.16. Efecte secundare / 98
5.17. Sarcina şi lactaţia / 109
5.18. Sevrajul la antidepresive / 112
5.19. Toxicitatea şi supradoza / 112
5.20. Informaţii pentru pacienţi şi familie privind tratamentul cu antidepresive / 113

CAPITOLUL 6. TRATAMENTUL ELECTROCONVULSIVANT (TEC) / 122

CAPITOLUL 7. STIMULAREA MAGNETICĂ REPETITIVĂ TRANSCRANIANĂ (SMRT) / 126

CAPITOLUL 8. LUMINA ARTIFICIALĂ / 130

CAPITOLUL 9. STIMULAREA NERVULUI VAG (SNV) / 132

CAPITOLUL 10. PRIVAREA DE SOMN / 133

CAPITOLUL 11. TEORIA COGNITIVĂ ÎN DEPRESII / 134
11.1. Despre interviul psihiatric în depresii / 134
11.2. Tratamentul informaţiei în depresii / 135
11.2.1. Schema cognitivă/136
11.2.2. Procesul cognitiv / 137
11.2.3. Euristica cognitivă / 138
11.2.4. Distorsiunea cognitivă / 139
11.2.5. Evenimente cognitive /140
11.2.6. Distorsiunea cognitivă normală şi depresivă / 143
11.2.7. Autoverbalizarea la normali şi depresivi / 144
11.2.8. Mediul social şi cogniţia / 144
11.2.9. Stabilitatea schemei şi trăsăturile de personalitate/ 145
11.2.10. Afectul şi cogniţia /146
11.2.11. Efectele terapiei cognitive /147
11.3. Schimbările cognitive prin terapie /148

CAPITOLUL 12. CAZURI CLINICE, DIN EXPERIENŢA PERSONALĂ /150

BIBLIOGRAFIE / 155

CUVÂNT INTRODUCTIV

Oricât de multe cărţi se vor scrie despre depresie, nu sunt suficiente. Cu atât mai mult, ne bucură faptul că, la Cluj, apar cărţi cu acest subiect, întrucât în ultimele decenii, Clujul a fost preocupat predominant de patologia schizofrenă. Cu mici excepţii, au existat studii despre suicid realizate de un grup restrâns.

Raportul dintre frecvenţa cazurilor de schizofrenie şi marea răspândire a depresiei la nivel populaţional ne aduce principalul argument că psihiatria trebuie să se orienteze, cu prioritate, spre depresie. De altfel, frecvenţa depresiei, pe plan mondial, este în creştere, iar autorii anglo-saxoni şi forurile medicale internaţionale, de mult ne semnalează şi ne atrag atenţia că anul 2030 va fi dominat în întreaga patologie umană de depresie. Deci, locul întâi în statistici îl va ocupa depresia. Pe de altă parte, încă de acum trei decenii, Kielholz ne semnala depresia mascată. O mare parte din patologie este determinată, în principal, de depresie, având o exprimare somatică. Aceasta determină dificultăţi de diagnostic, simptome aparent somatice, fiind simptome ale depresiei.

Din păcate, lipsa de cultură psihiatrică a şcolii româneşti actuale de medicină, care are un program foarte restrâns pentru învăţământul psihiatric, face ca o parte exagerat de mare din depresii să treacă, întâi, pe la multe alte specialităţi, şi abia când nu-şi găsesc rezolvarea, după destul de mult timp şi chiar după unele intervenţii medicale să ajungă, în sfârşit, la psihiatrie.

Din păcate, exemplul de la Arad, cu fetiţa de unsprezece ani care, efectiv, s-a sinucis prin refuz alimentar timp de doi ani, pentru că mama o părăsise plecând la muncă în străinătate, ridică problema necunoaşterii depresiei de abandon. Nu este

posibil ca doi ani de zile, cu mijloacele terapeutice actuale, să nu se rezolve un caz de depresie. În plus, mama putea fi lămurită pentru o rezolvare, şi nu pentru ameninţări repetate cu părăsirea copilului.

Pe de altă parte, fenomenul acesta este din ce în ce mai frecvent la noi în ţară, atât la copii, cât şi la bătrâni. Când patru milioane din populaţia activă sunt plecaţi la munci în alte ţări, pe perioade lungi de timp, este firesc ca bătrânii să nu mai aibă un sprijin, să se simtă singuri şi abandonaţi, iar copiii să simtă lipsa afectivităţii materne, a căldurii căminului, a familiei tradiţionale.

Totuşi, acest fenomen atât de răspândit este neglijat, deşi ne aflăm şi pe trendul internaţional de creştere a depresiei.

Îmi pare foarte rău că nu voi face nici o analiză şi nici o referire la modelele teoretice explicative ale etiologiei şi patologiei depresiei. Cauza poate fi subiectivă, dar, oricum, este justificată. Vechimea mea în domeniul psihiatriei îmi permite să amintesc că, la început, am fost aproape intoxicaţi cu teoria nervistă şi pavlovistă asupra bolilor psihice „cea mai ştiinţifică". Brusc, s-a trecut la mecanismele organo-dinamismului lui Henry Ey, apoi la diverse mode printre care psihanalitice, biochimice, genetice, evoluţioniste etc.

Ţin să precizez că, după părerea mea, ar fi posibil ca multe din teoriile privind depresia să fie realităţi segmentare, adevăruri parţiale ce se subsumează unui mozaic mult mai complex, guvernat de principiile generale ale antropologiei. Şi atunci, exact ca într-un banc binecunoscut la noi, toată lumea are dreptate, dar pe bucăţica lui.

În ceea ce priveşte terapia, aş mai avea de adăugat o observaţie practică. Fiecare medicament are o doză terapeutică. Această doză terapeutică este necesar să fie administrată pentru ca medicamentul să-şi producă efectul. Administrarea unui sfert din doză nu duce la apariţia unui sfert de efect, ci doar la eliminarea prin organism a medicamentului. Din păcate, există o tendinţă foarte larg răspândită şi între medicii de familie şi între psihiatri de a administra subdoze terapeutice, chiar microdoze terapeutice. De aici provine nemulţumirea unor practicieni faţă de produsele antidepresive care la alţi colegi dau rezultate foarte

bune.

Pe de altă parte, fenomenele nedorite, care apar în primele zile la unele antidepresive, pe mulţi îi sperie. Ele pot fi evitate prin creşterea treptată a dozelor în primele săptămâni şi prin psihoterapie adecvată care să îl liniştească pe bolnav, să-l facă să suporte simptomele la care se aşteaptă pe o durată scurtă şi binecunoscută de timp.

Dacă atacul de panică a ajuns unul dintre cele mai spectaculoase manifestări clinice ale depresiei anxioase în ultimul timp, el încă mai este botezat sub termenul generic de „cădere de calciu". Tratamentul anxietăţii trebuie dublat cu tratamentul de bază al depresiei, iar duratele de tratament, în timp, trebuie să fie suficient de lungi pentru a acoperi recăderile posibile.

Sindromul algic, apartenent depresiei, merită o atenţie deosebită. Majoritatea algiilor rebele la tratament sunt de natură depresivă şi cedează la noile produse terapeutice Pregabalinum şi Daloxetinum. Dar, şi aici, respectarea dozelor terapeutice este absolut necesară.

Un capitol aparte îmi declanşează refuzul categoric. Este vorba de terapia electro-convulsivantă, care încă a mai rămas în practica psihiatrică în foarte puţine locuri din lume şi din ţară. Trebuie să recunosc, că există autori care încă o recomandă. Poate că suntem subiectivi, dar poate că noi avem dreptate şi avem repulsie faţă de o astfel de metodă arhaică (1939) şi dură. Noi, în patruzeci de ani de practică psihiatrică, nu am folosit deloc terapia electro- convulsivantă, şi, totuşi, am rezolvat toată patologia psihiatrică a unui judeţ întreg. Nimeni nu este obligat să ne urmeze. Şi aici, ca în religie, fiecare are convingerile şi morala sa. În rest, toleranţă.

La terapia prin câmpuri magnetice, ar fi bine să amintim că, mult înaintea actualilor autori din America şi Anglia, românii au folosit încă din 1946 câmpurile magnetice generate de magneto-diaflux. Mai mult, a existat şi un brevet de invenţie „Biorecombinatorul Rădvan", 1970-1980. Acesta folosea câmpurile magnetice generate pentru anumite zone ale sistemului nervos central, cu posibilitatea de variaţie a frecvenţei

şi a intensităţii. Lipsa unor studii clinice suficiente a limitat aplicarea sistemului şi răspândirea lui în practică. Afirmaţiile nu scad cu nimic valoarea autorilor din domeniul terapiei cu câmpuri magnetice, ci doar subliniază că specialiştii noştri trec cu ochii închişi pe lângă realizările de la noi, fără a le exploata sau valorifica.

Afirm, cu toată convingerea, că volumul privind tratamentul depresiei este foarte bine venit şi deosebit de necesar. Este bine scris, acoperind o arie foarte largă, atât teoretică, cât şi practică clinică. Aduce un volum mare de informaţii utile psihiatrului, dar şi medicului de familie şi, de ce nu, fiecărui medic, în general.

Stilul concis al colegei noastre Rodica Jeican este cunoscut din lucrările anterioare şi nu se dezminte nici în lucrarea actuală.

Considerăm volumul ca o contribuţie deosebit de utilă şi necesară pentru lumea medicală, cu preponderenţă pentru practicieni.

Cartea nu poate fi dislocată sau înlocuită de accesul la Internet, deoarece face o mare economie de timp, ea însăşi fiind o sinteză făcută de un practician, cu rezultate lăudabile şi deosebite.

De aceea recomand această carte fiecărui medic şi consider că nu ar trebui să lipsească din biblioteca niciunui practician. Chiar, mai mult, ar trebui să fie pusă mai aproape, la îndemână, pentru abordarea şi pentru utilizarea frecventă de zi cu zi.

Acad. prof. dr. **Virgil Enătescu**
medic primar psihiatru
membru titular al Academiei de Ştiinţe Medicale

1. TULBURĂRILE AFECTIVE

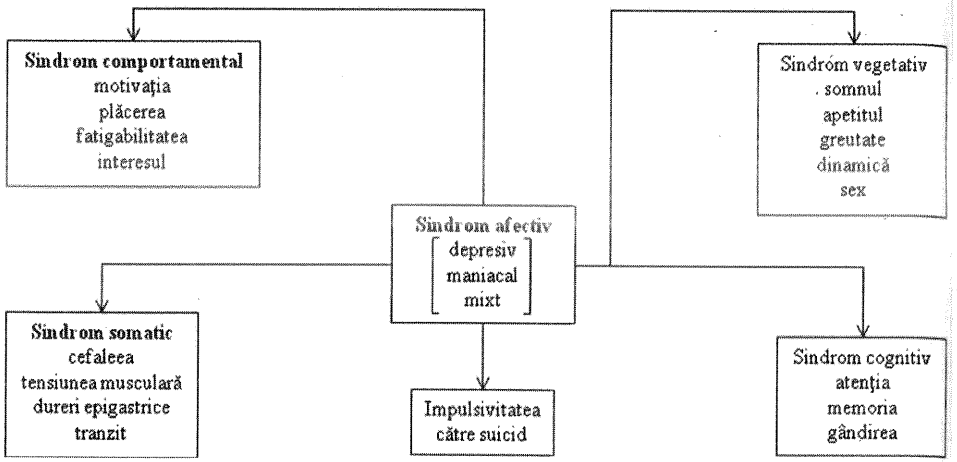
Dezordinile în funcţionarea sferei afective, denumite şi tulburări afective, pot atinge doi poli: cel depresiv, o scădere a trăirii afectului şi cel maniacal, trăire afectiv pozitivă. Când apar simultan, avem de-a face cu forma mixtă.

Oricine şi oricând trăieşte emoţii negative, de-a lungul vieţii. Problema e de a putea delimita emoţia negativă firească de starea de depresie care e patologică şi necesită un tratament. Ideea populară este că depresia nu poate fi boală, ci doar o "slăbire de caracter" care poate fi depăşită de persoana în cauză.

Este interesant un studiu legat de acestă problemă (Stephen Stahl) în populaţia generală, din care rezultă că oamenii atribuiau cauzele depresiei mai multor factori: slăbiciune emoţională, o proastă educaţie, un comportament neadecvat. Doar 10% dintre cei interogaţi credeau că e vorba de o bază biologică implicând creierul. Pe de altă parte, fenomenele de somatizare în depresii, interpretate drept organice, conduc la subdiagnosticarea afecţiunilor afective, considerându-se a fi demne de un tratament al unei boli somatice şi nu psihice.

Nu voi dezvolta aici simptomele tulburărilor afective. Ele, în fond, sunt nişte sindroame, având în centru pe cel

afectiv, modificat spre linia negativă sau pozitivă, dar asociat cu alte sindroame, după modelul următor:



Incidenţa depresiei unipolare e 5% din populaţie, iar a celei bipolare 1%. În SUA 15 milioane persoane suferă de drepresie şi 2-3 milioane de depresie bipolară. Din păcate, doar o treime dintre aceştia sunt trataţi, restul neconsiderând boală starea depresivă. Tot în SUA sunt 300.000 de tentative de suicid anual şi 30.000 sinucideri anual, ceea ce confirmă faptul că depresia este o stare psihopatologică gravă, cu consecinţe fatale "pro ad vitam".

Trebuie să se discute cu pacientul şi cu aparţinătorii despre gravitatea şi periculozitatea stării psihice. Suicidul este a şaptea cauză de deces în SUA.

Pacienţii şi familia trebuie să cunoască nu numai seriozitatea bolii, severitatea ei şi riscul suicidar, ci şi necesitatea unui tratament serios, de durată şi posibilitatea recidivelor, creşterea riscului recidivelor fără tratament.

Factorii de risc ai îmbolnăvirii sunt: genele, vârsta, antecedentele familiale şi situaţia familială (conflicte) starea postpartum, evenimentele negative.

Stephen M. Stahl descrie amelioararea unui pacient sub tratament antidepresiv prin 3 cuvinte care începe cu "R": răspuns, remisie, restabilire. Termenul "Răspuns" înseamnă ameliorarea simptomelor cu 50% remisie, pe scala Hamilton, "Remisie" înseamnă dispariţia aproape totală a simptomelor pe aceeaşi scală. După acelaşi autor, doi termeni începând tot cu litera "R" se utilizează pentru a descrie agravarea depresiei: reşută şi recidivă. Revenirea depresiei la câteva luni după însănătoşire se numeşte recidivă. Reşuta este termenul care se foloseşte în cazuri cu multe episoade depresive, severe, cu durată îndelungată, cu sănătate interepisodică incompletă.

În maladia bipolară caracterizată prin episoade recurente, predomină fie episoadele depresive, fie cele maniacale, fie hipomania, fie episoadele mixte. Când decompensările sunt frecvente, severe, răspund mai puţin la tratament.

Răspunsul la tratamentul antidepresiv nu este de 100%. Doar 2 din 3 pacienţi răspund la antidepresive şi 1 din 3 la medicaţia placebo.

Până la data actuală nu e posibil să prevedem ce pacient va răspunde la un anumit antidepresiv sau la care substanţă specifică.

În cazul unui prim episod, tratamentul trebuie menţinut timp de 1 an după ce bolnavul s-a însănătoşit. În cazul

depresiilor recurente, se poate face tratament toată viaţa, pentru a preveni recidivele.

Totuşi, s-a constatat că 20-30% din pacienţii cu depresie care au răspuns la tratament, prezintă o recidivă în decurs de 18 luni, mai ales cei care nu s-au ameliorat complet. Cercetările clinice au estimat răspunsul unui tratament antidepresiv doar la 78 de zile. O parte din pacienţi nu ajung niciodată la remisie. Ei rămân apatici, cu lipsa plăcerii, lipsa energiei, libido redus. O altă categorie prezintă anxietate persistentă şi tulburări de somn.

Totuşi, 15-20% din pacienţi nu răspund la tratament. Care ar fi speranţa rezolvării acestora? Utilizarea antidepresivelor care acţionează pe doi neurotransmiţători în mod sinergic: serotonina şi noradrenalina. Astfel, sunt şanse de a ameliora depresia. Simptomele reziduale, în cazul remisiei parţiale a unei depresii, sunt datorate unor mecanisme psihopatologice cerebrale care rămân netratate şi generează recidive şi cronicizare. Lipsa tratamentului depresiei, prezenţa reşutelor, tratamentul insuficient, oprirea prematură a tratamentului antidepresiv, conferă risc de recidivă mai mare decât un tratament prelungit.

2. PSIHOFIZIOLOGIA DEPRESIEI

Pentru a putea studia psihofiziologia depresiei este necesar să fie exploraţi pacienţii depresivi în paralel cu cei cărora li se induce depresia în mod experimental, ceea ce reprezintă o problemă etică şi metodologică. Etic, înseamnă a avea în vedere pericolul şi consecinţele care pot să apară prin producerea depresiei, iar metodologia este neclară cu multiple variante.

Procedura inducţiei lui Velten constă în a sugera subiecţilor să se transpună afectiv, să simtă starea depresivă, citind fraze ce sugerează depresia, euforia sau neutre. Studiul urmărea starea depresivă, lentoarea psihomotorie asociată şi pierderea plăcerii. Metoda este criticabilă, căci doar 30–50% din subiecţi răspund la sugestie.

O procedură mai eficace este cea de inducţie muzicală, alegând un fragment muzical capabil să inducă trăirea depresiei şi lentoarea psihomotorie (Sutherland, Newman şi Rachman Clark, 1983).

Alţi autori au propus alte metode ca: sugerarea amintirii unui eveniment trecut dezagrabil, ascultarea unei istorii deprimante, istoria unui eşec (Goodwin şi Williams, 1982).

Tuturor metodelor acestora le lipsesc o lege generală de inducere a unei stări depresive.

Alte metode de inducere a depresiei clinice au fost practicate de alţi autori, deşi nu există o lege generală privitoare la aceasta.

Amintim dintre acestea (Goodwin şi Williams, 1982):

- rememorarea de către subiect a unei istorii depresiogene, trăite intens de subiect;
- ascultarea unei istorii depresiogene ce sugereaza că pacientul suferă de o boală incurabilă.

Indicatorii fiziologici în depresii

a) Electromiografia facială

Expresia facială emoţională a fost studiată în stări de tristeţe, depresie profundă sau mânie. Se aplică electrozi pentru înregistrarea activităţii electromiografice pe muşchii frontali, maseter, depresor şi corugator. Înregistrările se compară cu parametrii activităţii musculare faciale în cadrul expresivităţii faciale obişnuite.

Veselia este asociată cu o activitate electromiografică care descreşte la nivelul corugatorului şi o uşoară augmentare EMG a depresorului. Tristeţea se asociază cu exacerbarea EMG a corugatorului, iar mânia merge cu creşterea EMG la 4 muşchi, mai ales a depresorului. Astfel, aspectul EMG poate permite recunoaşterea unei stări emoţionale (Fridlund şi colab., 1984).

Colet, Cottraux şi Juenet (1986) au constatat o legătură semnificativă între EMG frontal înalt şi un scor înalt al depresiei, la pacienţii cefalalgici.

Activitatea EMG a fost utilizată şi pentru evaluarea ameliorării depresiei. Într-un studiu efectuat de Schwartz şi colab. (1978) asupra activităţii EMG a muşchiului corugator drept în repaos, înainte şi după tratamentul cu triciclice, la interval de trei săptămâni, au constatat o scădere a activităţii EMG a corugatorului cu ameliorarea clinică a depresiei pe scala Hamilton. Astfel, activitatea EMG a corugatorului poate avea o valoare predictivă în tratamentul depresiilor.

Corney şi colab. (1980) au constatat şi ei această corelaţie.

b) Conductanţa electrică cutanată

S-a constatat reducerea conductanţei electrice cutanate la depresivii inhibaţi şi crescută la cei agitaţi (Lader şi colab., 1969). La depresivii akinetici, conductanţa electrică cutanată era redusă (Greenfield, 1963). La depresivii nevrotici, conductanţa electrică era mai puţin scăzută faţă de cei psihotici. Sunt puţine cercetări în acest sens pentru că implică un control metodologic complex.

c) Cercetări pe sistemul cardiovascular

Tensiunea sistolică, diastolică şi frecvenţa cardiacă se modifică în stări depresive de mânie, după aspectul modificărilor emoţionale ale imageriei mentale (Schwartz şi colab., 1980). Mânia creşte mai mult decât frica răspunsurile cardiovasculare, ele fiind opuse stării de

relaxare. Tristeţea este singura stare unde tensiunea sistolică şi frecvenţa cardiacă sunt la fel cu cele din starea de repaos sau exerciţiu, în imageria mentală.

d) Lateralizarea emisferică

Conform studiilor neuropsihologice şi fiziologice, emisferul stâng este implicat în emoţiile pozitive la dreptaci, iar emisferul drept în emoţiile negative. Chestiunea rămâne controversată.

Oricum, sunt câteva constatări în acest sens, dintre care voi cita câteva:

- plânsul patologic este asociat cu leziuni în emisferul stâng, iar râsul patologic cu leziuni ale emisferului drept;
- emisferectomia dreaptă este asociată cu euforia;
- injecţia unilaterală (pe emisfera dreaptă) de barbiturice (amobarbital) conduce la euforie, iar cea pe emisfera stângă, produce o reacţie de tristeţe.

Totuşi, din punct de vedere strict neurofiziologic, simpla observare a deficitului emisferic este insuficientă în a afirma că un anumit emisfer este responsabil de o trăire specifică, pentru că, de pildă Hrischmann şi Safer (1982), constată că afazia care apare în leziuni ale emisferului stâng se asociază cu reacţia emoţională faţă de aceasta.

Trei tipuri de explorări s-au făcut în condiţii particulare, emoţionale induse: electromiografia facială, activitatea electromiografică şi electroencefalografia.

Electromiografia zigomatică apare diminuată, iar cea a muşchiului corugator apare crescută în stări de tristeţe.

Unii autori au cercetat prezenţa unei asimetrii faciale la depresivi. Schwartz şi colab. (1979) au constatat electromiografic la emoţiile induse un răspuns zigomatic lateralizat, o activitate EMG dreaptă crescută la evocările emoţionale vesele şi EMG stângă crescută la cele triste. Rezultatele rămân însă discutabile, neapărând constant la toţi muşchii, şi ar putea fi interpretate prin predominanţa activităţii emisferice drepte pentru tristeţe şi a celei stângi pentru euforie.

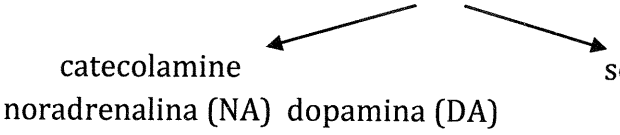
Electromiografia indică (Ahein şi Schwartz 1979), la stări de euforie, mişcări oculare laterale drepte iar la stările de tristeţe, mişcări oculare laterale stângi.

Sunt puţine studii EEG privind lateralizarea cerebrală a emoţiilor. Studiile sunt contradictorii de aceea este bine să rămânem prudenţi în prezentarea argumentelor EEG în acest sens.

3. BAZELE BIOLOGICE ALE DEPRESIEI

3.1. Ipoteza monoaminergică

Este cunoscut faptul că depresia se datorează unui deficit al neurotransmiţătorilor monoaminergici: serotonina (5HT), noradrenalina (NA) şi dopamina. Acest deficit se produce prin procese morbide necunoscute, dar poate fi produs şi de anumite substanţe chimice, de stres. Antidepresivele triciclice şi derivaţii MAO cresc neurotransmisia monoaminergică, ameliorând depresia. Principalii neurotransmiţatori monoaminergetici cerebrali:



Antidepresivele triciclice blochează transportorul de noradrenalină NA crescând disponibilitatea în NA a sinapsei, căci pompa de recaptare nu mai poate aspira toată noradrenalină sinaptică. Inhibitorii MAO blochează distrucţia NA, DA şi 5HT, crescând nivelul acestora. Descoperindu-se antidepresivele triciclice în 1960 şi constatându-se că ele cresc nivelul NA, DA şi 5HT, s-a născut ideea că depresiile rezultă prin deficitul unuia dintre cei trei neurotransmiţători, deci ipoteza monoaminergică a originii depresiilor. Din păcate, cercetările în acest sens

sunt hetorogene şi adesea confuze. Din acest motiv ipoteza neurotransmisiei s-a comutat de pe neurotransmiţători pe receptorii neurotransmiţătorilor.

Conform ipotezei neurotransmiţătorilor, o anomalie a neurotransmiţătorilor provoacă depresia. Deficitul neurotransmiţătorilor produce o "hipersensibilizare" a receptorilor postsinaptici.

Ipoteza monoaminergică a acţiunii asupra genelor în depresii consideră că este un posibil defect al semnalului de transducţie la nivelul receptorilor postsinaptici care influenţeaza gena responsabilă de producerea factorului BNDF, care menţine în viaţă neuronii cerebrali. Acest factor nu va mai fi sintetizat (Stephen M Stahl).

3.2. Neuronii noradrenergici

Noradrenalina este neurotransmiţătorul neuronului noradrenergic.

Sinteza noradrenalinei (NA) se face din tirozină, introdusă în neuron printr-o pompă de transport activ. Sub acţiunea unor enzime, tirozina se transformă în noradrenalină. Alte două enzime transformă tirozina în dopamină (DA), iar o a treia enzimă transformă DA în NA.

Noradrenalina poate fi distrusă în neuronii noradrenergici prin enzime sau prin pompa de transport, denumită "transportor de noradrenalină" (pompă de transport). Este important de subliniat că pompa de transport a noradrenalinei este uneori denumită "pompă de recaptare a NA". Enzimele distructoare de noradrenalină sunt

monoaminoxidaza (MAO) şi catecol-O-metiltransferaza (COMT).

Există diferenţe moleculare în transportorii de NA, DA şi serotonină. E important de ştiut acest lucru deoarece la acest nivel, transportul unei monoamine poate fi blocat prin medicaţie în mod selectiv.

Transportorul NA este o parte a maşinăriei presinaptice care acţionează ca un aspirator presinaptic, reţinând NA şi blocând efectele ei sinaptice. NA poate fi stocată în zona presinaptică şi ulterior reutilizată.

Există şi neuroni postsinaptici care intră în acţiune când NA este eliberată de neuronii presinaptici declanşând o cascadă moleculară postsinaptică.

Cea mai mare parte din neuronii noradrenergici cerebrali sunt localizaţi în locus coeruleus.

Funcţiile formaţiunii anatomice "locus coeruleus" sunt următoarele:

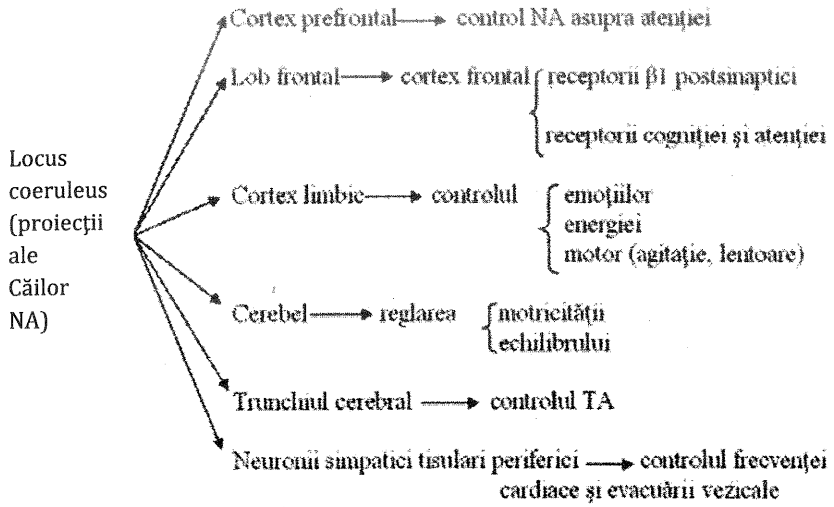
- control asupra cogniţiei SNC.
- control asupra stării afective şi emoţiilor.
- control asupra motricităţii.
- control asupra TA.
- control asupra nivelului distributiv al atenţiei asupra mediului exterior şi vigilitatea asupra celui interior.

La acest nivel anatomic apar disfuncţiile în stări depresive, anxioase, de aceea în acestea apar tulburări de atenţie, concentrare, ale memoriei mecanice şi cea de tratament al informaţiei, la fel lentoarea motorie, fatigabilitatea, apatia. Dar şi în schizofrenie şi boala

Alzheimer apar tulburări ale atenţiei, cogniţiei prin disfuncţionalităţi la acest nivel.

Există la nivel cerebral multiple căi noradrenergice specifice, fiecare acţionând prin funcţii fiziologice diferite.

Schema următoare prezintă unele din aceste căi (proiecţii) şi funcţiile psihice influenţate:



3.3. Neuronii dopaminergici

Neurotransmiţătorul "dopamina" (DA) este sintetizată în terminaţiile nervoase dopaminergice prin enzimele implicate în sinteza noradrenalinei.

Neuronul dopaminergic posedă un transportor presinaptic (pompa de recaptură) specifică neuronilor dopaminergici, funcţionând ca şi cea de NA. Modelul de distrugere al DA este prin aceleaşi enzime. Receptorii dopaminei reglează neurotransmisia dopaminergică. Există

mai mulţi receptori dopaminergici, cel mai cunoscut fiind receptorul D_2, stimulat de agoniştii dopaminergici utilizaţi în tratamentul maladiei Parkinson şi blocat de neuroleptice, utilizate în tratamentul schizofreniei.

3.4. Neuronii serotoninergici

Neuronii serotoninei 5HT posedă enzime, pompe de transport şi receptori analogi. Aminoacidul triptofan este transportat prin plasmă la creier unde este transformat în 5HT → precursor, transformat în serotonină prin două enzime de sinteză/triptofanhidroxilază, decarboxilază. Ca şi NA şi DA, 5HT este distrusă de MAO şi transformată în metabolit inactiv. Există o pompă de transport presinaptic pentru serotonină şi un transportor al serotoninei analog cu cel al NA.

Există mulţi receptori presinaptici care depistează prezenţa 5HT şi influxul nervos 5HT. Ei se numesc autoreceptori somatodendritici. Substanţele care îi blochează cresc eliberarea 5HT. Autoreceptorii sunt localizaţi în corpul celular şi în dendrite. Există şi receptori presinaptici noradrenergici care reglează şi ei eliberarea serotoninei. Eliberarea serotoninei poate fi inhibată atât de serotonină cât şi de noradrenalină. Receptorii α2 noradrenergici sunt denumiţi autoreceptori iar cei situaţi pe neuronii serotoninergici se cheamă heteroreceptori.

Noradrenalina acţionează ca un facilitator sau accelerator asupra eliberării de serotonină.

3.5. Ipoteza neurokininergică a disfuncţiei emoţionale

Aceasta s-a născut din observaţia că un antagonist al unei neurokinine, substanţa "P" are o acţiune antidepresivă. Substanta P, în mod clasic, este implicată în răspunsul la durere. Se pare că ea şi neurokininele sunt implicate în reglarea emoţiilor şi se găsesc în amigdală. Neurokininele sunt prezente în regiunile cerebrale bogate în monoamine, ceea ce evocă un posibil rol regulator în neurotransmisia monoaminergică care joacă un rol important în multe tulburări psihice, fapt deja demonstrat.

4. DESPRE INDUSTRIA MEDICAMENTELOR PSIHOTROPE

Marea industrie a companiilor de medicamente, sub denumirea generală actuală "Bigpharma" (Angell, 2005), joacă un rol din ce în ce mai important în sectorul medical. Companiile de medicamente cheltuie anual 21 bilioane de dolari pentru promovarea produselor lor (Brennan şi colab., 2006, Ziegler, Lew, Singer, 1995). Doar 90% din bugetul de marketing al marilor companii *Bigpharma* este dirijat către doctori.

Sponzorizarea cercetătorilor în industria de medicamente şi marketingului constituie o uriaşă afacere cu interese mari.

Pfizer, una din corporaţiile cele mai mari, este estimată la 200 bilioane de dolari, în bugetul de cercetare şi marketing (Moynihan, Cassels, 2005), cu vânzări de 53 bilioane de dolari pe an.

Americanii cheltuie mai mult de 200 bilioane de dolari pe an în prescripţii de medicamente, fără a include aici administrarea medicamentelor din spital, casele de nursing şi cabinetele private (Angell, 2005).

Un nou medicament scos pe piaţă costă între 300 şi 600 milioane de dolari (Bodenheimer, 2000).

Un procent de 14% din vânzări este dirijat spre cercetare şi dezvoltare, iar o treime spre marketing şi administraţie (Angell, 2005).

Când industriile evoluează spre pierdere în patentul unui medicament, se orientează spre o nouă versiune, o modificare a unei molecule existente pentru un nou patent.

Din punct de vedere al marketingului, iată, odată cu scăderea uşoară a patentului citalopramului (CELEXA) s-a manufacturat licenţa unui S–enantomer al medicamentului, escitalopram (LEXAPRO) de către altă companie, livrat apoi pe piaţă ca superior faţă de Celexa, conform rezultatelor statistice ale cercetătorilor privind eficienţa lor în depresie. Medicii au virat spre acceptarea noii variante medicamentoase. Astfel, Celexa a început să piardă patentul, fără certa convingere a specialiştilor privitor la superioritatea Lexapro-ului faţă de acesta.

La fel, când Prozacul a început să piardă patentul, acelaşi medicament a fost refabricat sub denumirea de SERAFEM, cu indicaţia de a fi utilizat în tratamentul disforiei premenstruale, cu un preţ de trei ori mai mare decât al genericului Fluoxetin (Angell, 2005).

Cercetarea aferentă industriilor de medicamente beneficiază de profituri remarcabile. Implicarea cercetătorilor, medici, academicieni, este profundă.

În toată lumea, medicii interacţionează cu reprezentanţii firmelor de medicamente. Un studiu indică faptul că 44% dintre studenţi participă la prezentările de medicamente ale reprezentanţilor firmelor companiilor. Studenţii consideră firmele de medicamente drept cele mai importante surse de informare despre acestea (Vainiomaki, Helve, Vuorenkoski, 2004).

Contractul cu reprezentanţii firmelor de medicamente care le promovează pe cele noi, influenţează prescripţia acestora, în general de către medicii practicieni.

Un studiu arată că mai mult de jumătate din aceştia recunosc că sunt influenţaţi în prescripţtiile de medicamente (Zigler, 1995). Mulţi clinicieni spun că ei nu pot fi influenţaţi de micile daruri ale reprezentanţilor firmelor de medicamente.

Totuşi, cercetările arată că aceste mici daruri au un efect de reciprocitate, concretizat în acceptarea prescrierii noilor produse (Brennan, 2006). Atitudinea medicilor şi a relaţiei lor cu reprezentanţii firmelor este pozitivă şi acceptarea utilizării medicamentelor în spitale, este favorizată de acceptarea unor sponsorizări sau daruri (Moynihan, Casseles, 2005, Brennan, 2006, Somerset, Weiss Fahey, 2001).

Aşa, relaţia psihiatru – reprezentant de firmă îl transformă pe medic într-o maşină de prescris medicamente, relaţia devenind centrală şi importantă în activitatea profesională a psihiatrului (Healy, 1999). Ea se răsfrânge în final asupra lărgirii sferei industriei de medicamente.

Industria medicamentelor a modificat în unele situaţii alegerea în prescripţia medicamentelor. Astfel, în SUA, între anii 1994 şi 1996 prescripţia valproatului, faţă de litiu şi carbamazepină a crescut de 19 ori. Această creştere este atribuită în mod clar marketingului, în ciuda datelor cercetătorilor care plasează litiul pe locul întâi ca stabilizator afectiv (Geddes, Goodwin, 2001).

A apărut recent stimulatorul nervului vag (SNV) despre care am scris în acestă carte, ca metodă terapeutică în depresiile rezistente. Implantul acestui dispozitiv costă 20.000 de dolari şi 100 de dolari reîncărcarea lui, şi doar 29% dintre pacienţii cu depresie cronică şi recurentă au răspuns la tratamentul efectuat timp de nouă – douăsprezece luni. Totuşi publicitatea privind eficienţa dispozitivului este apreciabilă şi favorabilă.

Sigur, marketingul în epoca actuală este inevitabil în toate domeniile, deci şi în cel medical.

Totuşi, experţii cu influenţă au optat şi încercat să separe industria de medicamente propriu zisă de sfera de cercetare medicală, având în vedere că scopul este influenţarea sănătăţii publice. A nu influenţa prin scopul marketingului, adevărurile cercetărilor şi adevarata eficienţă terapeutică a medicamentelor, ar trebui să constituie principiul de bază în funcţionarea companiilor bigpharma.

5. ANTIDEPRESIVELE

5.1. Teorii asupra acţiunii antidepresivelor

Mecanismul acţiunii antidepresivelor nu este pe deplin cunoscut. Se ştie că toate antidepresivele eficace interacţionează cu receptorii şi enzimele a cel puţin unui neurotransmiţător monoaminergic. Acest fapt stă la baza clasificării actuale a antidepresivelor.

Mecanismele de bază ale acţiunii antidepresivelor sunt următoarele:

- blochează recaptarea unei monoamine.
- blochează receptorii α_2 sau monoaminoxidaza (MAO).
- pot avea acţiune directă asupra unui singur sistem monoaminergic sau asupra mai multora.

În final, toate antidepresivele cresc nivelul transmiţătorilor monoaminergici. Cercetările n-au elucidat cum, în ce mod şi de ce efectul antidepresivelor apare doar după o perioadă de timp de la începerea tratamentului, care este calea finală de răspuns la tratamentul antidepresiv.

Ipoteza monoaminergică sugerează faptul că intervenţia antidepresivelor asupra expresiei genelor este acţiunea lor cea mai importantă.

Se pare că răspunsul întârziat al antidepresivelor asupra depresiei se datorează efectului lor asupra receptorilor neurotransmiţătorilor, depresia însăşi fiind o disfuncţie la

acest nivel. Autorii consideră că este vorba de o desensibilizare (*down regulation*) a receptorilor neurotransmiţătorilor, proces ce conduce la întârzierea apariţiei efectului antidepresiv.

Se consideră, de fapt, că în depresii apare o depleţie a neurotrasmiţătorilor urmată de o sensibilizare a neuronilor postsinaptici.

Crescând nivelul neurotransmiţătorilor prin inhibiţia MAO, sau blocând pompa recaptării monoaminelor, se ajunge la desensiblizarea receptorilor postsinaptici ai neurotransmiţătorilor, cu efect antidepresiv.

Toate antidepresivele au un efect comun asupra neurotransmiţătorilor monoaminergici, crescând neurotransmisia monoaminergică, ceea ce conduce la modificarea expresiei genice în neuronii ţintiţi de monoamine.

Date farmacologice

Acţiunea antidepresivelor este corelată cu neurotransmisia norepinefrinei serotoninei sau dopaminei prin inhibiţia recaptării în neuronii presinaptici. Totuşi, inhibiţia recaptării este imediată, dar efectul antidepresiv apare la câteva săptămâni.

Cercetările arată că antidepresivele au efect asupra genelor neuroprotective, (BDNF, *brain drived neurotropic factor*). Tratamentul cronic cu antidepresive la şobolan le creşte neurogeneza hipocampică (Santarelli, Saxe, Gross,

2003), modifică expresia a opt gene implicate în plasticitatea neuronală (Chen, Wang, Sun, Young, 2003).

În acest context s-a observat:

- creşterea expresiei neuromodulinei.
- descreşterea expresiei somatostatinei.
- creşterea expresiei BDNF.
- creşterea expresiei factorului de transcripţie ce reglează expresia celor opt gene.
- se implică în procesul de învăţare şi oncogeneză.

Rata răspunsului placebo

Este necesar de urmărit rata răspunsului placebo în aprecierea eficacităţii antidepresivelor. Este necesară comparaţia mai ales la antidepresivele noi.

Studii făcute între anii 1981-2000, pe 75 eşantioane de control în studii placebo versus antidepresiv, indică un răspuns procentual de 70% la antidepresiv faţă de 30% la placebo, al depresiei (Walsh, Seidmar, Sysko, Gould, 2002).

Unele studii relevă, după 20 de ani, o creştere a răspunsului atât la antidepresive, cât şi la placebo. Autorii atribuie această creştere schimbării caracteristicilor clinice ale tabloului simptomatic al depresiei.

Rata răspunsului la medicaţia placebo faţă de antidepresiv a fost mai mare în testările din mediul privat decât în cel academic, probabil datorită formelor severe de depresie în acesta.

O metaanaliză a studiilor antidepresiv – placebo, apreciind eficienţa pe Scala Hamilton, la nivelul scorurilor,

indică o diferenţă de doar două puncte în favoarea antidepresivului faţă de placebo (Kirsch, Moore, Scoboria, Nicholls, 2002).

Totuşi, se poate sintetiza despre medicaţia placebo că:

- rata răspunsului este foarte scăzută în depresiile severe, cronice, bipolare, psihotice.
- durata răspunsului la medicaţia placebo în depresii nu durează mai mult de trei luni.
- medicaţia placebo nu previne recidivele.
- răspunsul cel mai apreciabil la această medicaţie a fost în formele medii ale depresiilor şi în grupurile de pacienţi cu debut recent al depresiei.
- uneori rezultatele statistice sunt puse înaintea realităţilor clinice.
- grupurile sponsorizate de către industriile de medicamente nu sunt întotdeauna studiate privind simptomele minore.
- reducerea cu 50% a simptomelor este adesea considerată remisie.
- simptomele subsindromice şi acuzele funcţionale sunt adesea neglijate în studiu.

5.2. Farmacocinetica antidepresivelor

S-au studiat absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi eliminarea antidepresivelor. Acţiunile farmacocinetice sunt realizate în ficat şi intestin prin sistemul enzimatic citocrom P450. Acesta transformă la nivelul ficatului şi intestinului

medicamentul într-un produs ce poate fi transportat în circulaţia sangvină. Ajungând la ficat, o parte din medicament este transformat, altă parte este neschimbat.

5.3. Clasificarea antidepresivelor

Clasificarea antidepresivelor nu este unică. Unele clasificări s-au făcut după structura chimică (triciclice, tetracicilice), altele după modalităţile de acţiune pe neurotransmiţători (inhibitori ai recaptării serotoninei), sau după momentul descoperirii lor (atipice sau de generaţia a doua).

O schemă mai generală de clasificare este redată mai jos:

* Antidepresive heterociclice:

- conţin trei sau patru cicluri benzenice,

- toate antidepresivele sunt asemănătoare antidepresivelor triciclice, având acţiuni similare.

* Inhibitori ai captării serotoninei.

* Antidepresive de generaţia a doua sau a treia.

* Inhibitori ai monoaminoxidazei.

O clasificare după modelul amintit este redată în cele ce urmează (după Steven L. Dubovsky M.D., 2005).

Nume generic		
heterociclice		**doze**
amine terţiare		
amitriptilina	elavil	t: 10/25/50/75/100/150
		p: 10 mg/ml
	endepryl	t: 10/25/50/75/100/150
clomipramina	anafranil	c: 25/50/75
doxepina	sinequan	c: 10/25/50/75/100/150
		o: 10 mg/ml
imipramina	tofranil	t: 10/25/50
		p: 25 mg/2 ml
	janimine	t: 10/25/50
imipramina palmoate	tofranil-PM (sustained-release)	c: 75/100/125/150
trimipramina	surmontil	c: 25/50/100
amine secundare		
desipramina	norpramin	t: 10/25/50/75/100/150
nortriptilina	pamelor	c: 10/25/50/75
		o: 10 mg/ 5 ml
	aventyl	c: 10/25
protriptilina	vivactil	t: 5/10
tetraciclice		
amoxapina	asedin	t: 25/50/100/150
maprotilina	ludiomil	t: 25/50/75
citalopram	celexa	t: 20/40
fluoxetina	prozac	c: 10/20

		o: 5 mg/ml
fluvoxamina	luvox	t: 50/100
paroxetina	paxil	t: 20/30
sertralina	zoloft	t: 50/100
Antidepresive din generatia a doua şi a treia		
bupropion	wellbutrin SR	t: 100/150
mirtazapina	remeron	t: 15/30/45
nefazodona	serzone	t: 100/150/200/250
trazodona	desyrel	t: 50/100/150/300
venlafaxina	effexor	t: 25/37,5/50/75/100
	effexor XR	c: 37,5/75/150

5.4. Antidepresivele clasice. Timoregulatoare şi neuroleptice

IMAO (inhibitorul monoaminoxidazei)

A fost descoperit întâmplător, ameliorând depresia la un pacient tratat cu acest medicament tuberculostatic. S-a constat că IMAO a inhibat enzima MAO. Efectul nu avea legatură cu efectul antituberculos.

Primii Inhibitori MAO sunt inhibitori ireversibili în raport cu enzimele, căci se leagă de ele în mod ireversibil, distrugând definitiv acţiunea lor. Ele nu mai pot funcţiona, aşa că trebuie aşteptată o nouă enzimă proteică prin ADN-ul din nucleul celular. Există două subtipuri IMAO, A şi B. Forma A metabolizează neurotransmisia monoaminergică,

cel mai frecvent legată de depresii (serotonina şi noradrenalina). Controlând noradrenalina, sunt implicate în controlul presiunii arteriale. Un aspect foarte important este acela că aminele provenite din alimente pot induce pusee tensionale periculoase. În mod normal, aminele din alimente sunt metabolizate de MAO înainte de a creşte TA. Totuşi, când MAO A este inhibat, există un risc de creştere brutală şi important TA cu risc de hemoragie cerebrală şi chiar de moarte după consum de alimente concentrate sau băuturi ce conţin tiramina. De aceea trebuie evitate alimentele periculoase şi asocieri medicamentoase precum meperidina, IRS.

În cazul Inhibitorilor MAO B nu apare riscul legat de ingestia aminelor alimentare. Pacienţii trataţi cu IMAO B pentru împiedicarea progresiei bolii Parkinson, nu au nevoie de regim alimentar.

Au apărut Inhibitorii reversibili de MAO A. Este un tratament care nu mai induce episoade hipertensive, la ingestia alimentelor bogate în tiramină (brânzeturile) şi au efect antidepresiv.

Inhibitorii MAO sunt indicaţi în depresii, dar şi în tulburări anxioase şi fobia socială.

Următorul tabel cuprinde cele mai uzuale medicamente IMAO cu dozele pe produs şi pe zi. (după Steven L Dubovsky M.D., 2005)

Denumire generică	Doza pe tabletă, mgr.	Doza pe zi, mgr.
ISOCARBOXAZID	10	10 – 30
PHENELZINE	15	45 – 60
TRANYLCYPROMINE	10	20 – 40
SELEGILINE	5	20 – 40

După alegerea medicamentului se începe cu o tabletă administrată dimineaţa, apoi se creşte treptat doza, până la doza maximă în două săptămâni.

Phenelzine

Este administrat mai ales în depresii cu atacuri de panică şi în fobia socială. Dacă în decurs de două luni pacientul nu se ameliorează, creştem doza la 90 de miligrame pe zi, observând toleranţa pacientului. Nivelul seric al medicamentului nu se corelează cu răspunsul clinic asupra depresiei.

Insomnia asociată se va trata cu benzodiazepine sau agonişti selectivi benzodiazepinici (zolpidem).

La unii pacienţi produce sedare sau apar pusee de hipertensiune arterială.

Medicamentul produce creştere în greutate şi efecte anticolinergice. La diabetici poate agrava hipoglicemia.

Tranylcypromine

Este utilizat mai frecvent în depresiile cu hipersomnie şi anergice. Creşterea în greutate este mai puţin frecventă şi intensă decât în tratamentul cu Phenelzine. Este utilizat

frecvent în depresiile bipolare. Trebuie să fim atenţi la eventuale pusee hipertensive spontane, din cauza interacţiunii metabolitului amphetamine-like cu substanţa activă a medicamentului.

Isocarboxazid

Este mai puţin activ în depresii decât Phenelzine. Produce mai puţină sedare şi creştere în greutate decât acesta. Nu se găseşte în toate ţările.

Selegilina

Reprezintă prima alegere în depresiile din boala Parkinson. Poate fi utilă în depresiile din boala Alzheimer în cazul în care pacientul poate respecta dieta alimentară, pentru a se evita puseele hypertensive.

Plasturele cu Selegilină

Nefiind administrat per os, evitând calea digestivă, medicamentul nu inhibă Mao A intestinal.

Doza uzuală e de 20 mgr pe zi, dar ea poate fi ajustată de la caz la caz, după efectul asupra depresiei.

Un studiu dublu orb asupra a 152 pacienţi depresivi trataţi cu placebo faţă de 177 pacienţi trataţi cu Selegilină, indică o remisie evidentă a depresiei la aceştia, faţă de primul grup. (Bodkin A. Amsterdam, 2002)

Alt studiu dublu orb, pe timp de 8 săptămâni, Placebo-Selegilină, în formă de plasture transdermal (20 mgr per 20cm. pătraţi), la 289 pacienţi cu depresie majoră (Botkin A. Amsterdam, 2003) evidenţiază următoarele:

- Pacienţii n-au fost obligaţi să respecte dieta IMAO, nici să evite tratamentul concomitent cu alte medicamente, datorită absorbţiei transdermale a Selegilinei.

- Efectul Selegilinei asupra depresiei a fost clar, în săptămâna a patra a tratamentului.

- Au apărut efecte locale la nivelul pielii unde a fost aplicat plasturele: eritem, iritare, edem.

Dieta în aplicarea pe cale bucală a tratamentului antidepresiv cu IMAO

Ea vizează eliminarea alimentelor care conţin tiramină: brânzeturi, soia, bere fermentată, ficat de pasăre, carne, sosuri, fructe sau legume.

Combinaţii ale medicamentelor IMAO cu alte antidepresive.

Este posibil să se asocieze IMAO cu antidepresive triciclice în depresiile rezistente. Este exclusă combinarea cu Imipramină şi Clomipramină datorită riscului apariţiei sindromului serotoninergic. Doar Amitriptilina nu este puternic, serotoninergică, de asemenea Doxepina, Nortriptilina, Maprotilina.

În cazul asocierii IMAO cu antidepresive triciclice, aceasta se va face treptat, cu doze mici, urmărind atent pacientul.

IMAO nu se combină cu IRS, cu excepţia Trazodonei.

Interacţiuni medicamentoase ale IMAO

Combinarea medicamentelor IMAO cu cele cu efect serotoninergic produce sindromul serotoninic caracterizat prin febră, mioclonii, fasciculaţii, hiperreflectivitate OT, anxietate, agitaţie, confuzie, delirium, aritmii cardiace, moarte.

Medicamentele care produc acest sindrom, asociate cu IMAO sunt IRS: Imipramina, Clomipramina, Nefazodona, Venlafaxina, Duloxetina, Buspirona, Meperidina, Triptofanul. Asemenea combinaţii pot produce pusee acute de hipertensiune arterială. Droguri ca şi Cocaina, stimulantele, Methamphetamina, combinate cu IMAO, produc hipertensiune arterială.

Combinarea medicamentelor IMAO cu alimente care conţin tiramină, pot produce hipertensiune arterială.

Pacientul trebuie să cunoască alimentele interzise dar şi medicamentele contraindicate în asocierea cu IMAO, pentru a evita apariţia hipertensiunii arteriale, sau sindromului serotoninic. De asemenea, el trebuie să ştie ce tratament se impune de urgenţă, în cazul apariţiei hipertensiunii arteriale: Nifedipin 10-20 mgr. pe cale orală, Phentolamine 2-10 mgr, Nitroprusiat de sodiu.

Anidepresive triciclice

Se numesc triciclice datorită structurii lor chimice, formate din trei nuclee. Ele au fost descoperite în perioada descoperirii neurolepticelor (Clorpromazina) între anii 1950-1960. S-au dovedit ineficace în schizofrenie, dar

eficace în depresii. Efectul de bază al acestor antidepresive este blocarea pompei de recaptare a serotoninei, noradrenalinei şi mai puţin a dopaminei. Unele triciclice blochează predominant pompa recaptării serotoninei (Clomipramina), altele sunt selective pentru noradrenalină, mai mult decât pompa de recaptare a serotoninei (Desipramina, Maprotilina, Nortriptilina).

Efectele nedorite se datorează efectelor asupra receptorilor muscarinici, histaminergici H_1 şi receptorilor adrenergici α_1. Antidepresivele triciclice blochează de asemenea canalele sodice din inimă şi creier, ceea ce poate sta la originea aritmiei sau stopului cardiac sau a crizelor convulsive în caz de supradozaj.

Efectele secundare sunt numeroase şi se datorează blocajelor unor receptori după cum urmează:

- blocajul receptorilor α_1 adrenergici induce hipotensiune artostatică şi vertij.
- influenţarea receptorilor colinergici muscarinici provoacă uscăciunea mucoasei bucale, vedere înceţoşată, retenţie urinară, constipaţie.
- blocajul receptorilor histaminergici H_1 determină sedare şi creştere în greutate. Nu întotdeauna sunt bine tolerate şi rar, dar posibil, ca în doze mari, să fie letale. Nu fac parte din prima linie de acţiune terapeutică în depresii.
- se elimină peste 50% din substanţă în 24 ore şi pot fi luate zilnic, în doză unică.

Antidepresivele pe bază de amine secundare (Desipramina, Nortriptilina) sunt:

- mai mult noradrenergice.

- mai puţin anticolinergice.
- mai puţin hipotensive.
- mai puţin sedative.

Ca şi antidepresivele MAO, triciclicele sunt antidepresive de linia a doua în America de Nord şi Europa. Ele însă sunt şi rămân antidepresive de primă linie în unele ţări ca Germania, America Latina şi în ţările din lumea a treia, fiind ieftine. Trebuie menţionat faptul că antidepresivele sunt utilizate şi în tulburările obsesiv compulsive, în cele anxioase şi în atacuri de panică.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (IRS)

Acţiunea de bază a acestor medicamente este inhibiţia selectivă şi puternică a recaptării serotoninei şi mai puţin asupra recaptării noradrenalinei sau asupra receptorilor α_1, histaminergici H_1 sau colinergici muscarinici. Ele nu au efect de blocare a canalelor sodice, nici în caz de supradozare.

Sunt cinci antidepresive mai frecvent utilizate, mai ales în SUA:

- Fluoxetina,
- Sertralina,
- Paroxetina,
- Fluvoxamina,
- Citalopramul.

Conform ipotezei monoaminergice, în depresii există un deficit de serotonină atât în regiunea somatodendritică presinaptică dar şi la nivelul sinapsei însăşi, la nivelul terminaţiei axonale. Deci, în general, apare o descărcare

diminuată serotoninică neuronală, dar este posibil ca neuronal să conţină o cantitate de serotonina normală, dar în mod global totuşi creierul să fie în deficit de serotonină, compensat chimic de IRS. În acest context al deficitului serotoninei, se produce o hipersensibilizare a receptorilor serotoninei pre şi postsinaptici.

După administrarea IRS, pompa de recaptare a serotoninei este imediat blocată. Acest lucru induce o creştere a nivelului serotoninei doar la nivelul regiunii somatodendritice neuronale, nu şi la nivelul terminaţiei axonale. Apoi, automat, se produce desensibilizarea autoreceptorilor somatodendritici 5HT1A.

Odată cu această desensibilizare, se produce stimularea potenţialelor de acţiune ale eliberării serotoninei la nivelul terminaţiilor axonale. Acest interval, până la stimularea potenţialelor de eliberare a serotoninei la nivelul axonal, explică de ce efectul asupra depresiei apare la distanţă în timp, faţă de începerea tratamentului.

Deoarece IRS cresc nivelul serotoninei practic la nivelul tuturor căilor neuronale, acţionând asupra tuturor receptorilor serotoninergici, explică pe de-o parte indicaţiile terapeutice diverse ale acestor medicamente (bulimie, panică, anxietate) dar şi efectele lor secundare. Astfel, unele cercetări arată că ele influenţeaza zona proiecţiei neuronilor serotoninergici a părţii anterioare a lobului frontal, având astfel efecte terapeutice în bulimie sau în alte tulburări ale conduitei alimentare, influenţând căile serotoninergice din centrul hipotalamusului care reglează apetitul.

Totuşi, efectele IRS asupra depresiei sau bulimiei diferă ca posologie, ca moment de apariţie al efectului terapeutic sau a duratei pe termen lung a terapiei. Efectele secundare ale IRS se datorează stimulării acute a patru subtipuri de receptori serotoninergici.

Putem corela cu adevărat efectele secundare ale IRS cu calea neurologică şi tipul receptorilor asupra cărora acţionează. Este preţul plătit atunci când administrăm acest tratament, pentru că afectează şi teritorii indemne. Astfel IRS acţionează asupra creierului, măduvei spinale şi intestinului. Topografia subtipurilor de receptori ai serotoninei şi acţiunea lor pe diferite căi serotoninergice, poate fi o explicaţie a efectelor nedorite.

Astfel, acţiunea asupra receptorilor 5HT2A din cortexului limbic, antrenează agitaţie şi anxietate sau atacuri de panică, mai ales la debutul tratamentului cu IRS. Stimularea acută a receptorilor 5HT2A din ganglionii bazali pot declanşa mişcări de tip akatisie, lentoare psihomotorie, mişcări parkinsoniene uşoare sau mişcări distonice. Stimularea receptorilor 5HT2A asupra centrului somnului poate declanşa mişcări acute mioclonice noaptea, întreruperea somnului lent profund sau treziri în timpul nopţii. Asupra orgasmului sau ejaculării influenţează stimularea receptorilor 5HT2A de la nivelul măduvei sacrate. Influenţarea 5HT2A pe centrii mezocorticali poate provoca apatie.

Stimularea receptorilor 5HT3 asupra hipotalamusului şi trunchiului cerebral provoacă greţuri şi vărsături, iar

acţiunea pe receptorii tubului digestiv 5HT3 şi 5HT4 provoacă crampe digestive şi diaree.

IRS, acţionând asupra altor receptori ai neurotransmiţătorilor sau asupra enzimelor, realizează şi inhibiţia recaptării noradrenalinei sau dopaminei.

Deşi medicamentele IRS au toate acelaşi mecanism de acţiune şi aceleaşi efecte nedorite, se observă adesea diferenţe de răspuns de la un pacient la altul. Medicii care tratează observă aceste deosebiri, fapt ce se datorează efectelor medicamentelor asupra enzimelor şi subtipurilor de receptori, cu diverse localizări şi acţiuni.

IRS sunt 89-90% din antidepresivele prescrise. Deşi variate ca selectivitate şi potenţialitate faţă de transportorul 5HT, nu apar diferenţe în efectele antidepresive.

Paroxetina: deşi este mai puternică în inhibarea recaptării serotoninei, nu este mai puternică ca efect antidepresiv.

Setralina: este mai selectivă în inhibarea recaptării serotoninei decât recaptarea norepinefrinei, dar nu este mai selectivă ca antidepresiv.

Fiecare antidepresiv recaptează alt neurotransmiţător.

- Paroxetina blochează recaptarea norepinefrinei.
- Sertralina face o modestă inhibiţie a recaptării dopaminei la doze mari.

Aceste constatări nu influenţează aplicarea lor sau toleranţa pacientului.

Toate antidepresivele IRS au efect similar în înlănţuirea cu activitatea centrală şi sistemică serotoninergică.

Cele mai multe antidepresive IRS se înjumătătesc pe parcursul unei zile. Totuşi fluoxetina se înjumătăţeşte pe parcursul a trei zile iar în şase zile se elimină unul dintre metaboliţii activi.

Deşi IRS sunt selectivi privind inhibiţia recaptării serotoninei, ele nu sunt clinic "selective" adică nu sunt mai deosebite în influenţarea depresiei, decât alte antidepresive.

Ele sunt utilizate cu success în tratamentul tulburărilor anxioase şi în tulburarea obsesiv compulsivă. Totuşi medicaţia de elecţie în tulburarea obsesiv compulsivă nu este cu un antidepresiv IRS ci cu Clomipamină, care este inhibitor al recaptării serotoninei dar şi al norepinefrinei.

O concluzie importantă a cercetărilor este următoarea: faptul că tulburarea obsesiv compulsivă este asociată mai curând cu creşterea decât cu descreşterea turonoverului 5HT, iar IRS reduc mai curând decât cresc turonoverul serotoninei în SNC la pacienţii cu tulburări obsesiv compulsive, atestă faptul că IRS acţioneaza printr-un mecanism compensator de reducere a gândurilor intrusive. produse probabil printr-o disfuncţie neuroanatomică.

Inhibitorii selectivi ai recaptării noradrenalinei (IRN)

Deşi anumite antidepresive triciclice blochează recaptarea noradrenalinei (Desipramina, Maprotilina) mai mult decât a serotoninei, totuşi ele nu sunt cu adevărat selective, pentru că blochează receptorii α_1 cei colinergici

muscarinici, ca şi toate triciclicele. Adevăratul inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei este Reboxetina. Pe lângă efectul antidepresiv, creşterea nivelului noradrelinei poate ameliora funcţia socială globală, activitatea motorie, ameliorând retardul motor, oboseala şi apatia. De asemenea se ameliorează funcţia cognitivă în tulburările din alte afecţiuni ca deficitul de atenţie, memorie, boala Alzheimer, deficitul de atenţie şi memorie din schizofrenie. Reboxetina este eficientă în depresia severă, în depresii ce nu răspund la alte antidepresive sau ca tratament complementar la antidepresive serotoninergice, când este necesară o dublă acţiune pe doi neurotransmiţători.

Efectele scontate ale IRN se datorează creşterii nivelului noradrenalinei la nivelul sinapselor şi receptorilor, realizând efectele terapeutice dorite. Efectele nedorite vor fi legate de acţiunea noradrelinei pe toate căile şi receptorii noradrenergici. Efectele nedorite ale IRN sunt în general acute, apar imediat după administrare şi se atenuează în timp. Din fericire efectele nedorite ale IRN deşi deranjante, nu sunt periculoase şi se estompează în timp.

Inhibitori ai recaptării noradrenalinei şi dopaminei (IRND)

Bupropionul este prototip ca inhibitor al recaptării noradrenalinei şi dopaminei. Efectul asupra recaptării noradrenalinei şi dopaminei este diminuat.

Bupropionul nu are efecte asupra vieţii sexuale, contrar efectelor pe care le au IRS pentru că Bupropionul nu are efecte serotoninergice semnificative. Este o alternativă

pentru pacienţii care nu tolerează IRS. Bupropionul diminează dependenţa la nicotină.

Inhibitorii recaptării serotoninei şi noradrenalinei (IRSN)

Aceştia se numesc IRSN (inhibitorii ai recaptării serotoninei şi noradrenalinei). Trebuie spus că triciclicele sunt inhibitori ai recaptării serotoninei şi noradrenalinei. Venlafaxina, prototipul IRSN, influenţează inhibiţia recaptării serotoninei, noradrelinei şi mai puţin a dopaminei fără a avea proprietăţi de blocaj a receptorilor α_1 colinergici sau histaminergici.

IRSN nu sunt doar cu dublă acţiune dar şi selectivi faţă de această acţiune. Venlafaxina are avantajul că se poate administra o singură dată pe zi. Există şi sub formă de eliberare prelungită (Venlafaxina LP). Având în vedere acţiunea simultană pe doi neurotransmiţători, fenomenul se defineşte "polimedicaţie intramoleculară".

Acţiunea Venlafaxinei asupra depresiei s-a dovedit a fi superioară altor antidepresive, chiar şi IRS, ceea ce înseamnă că mecanismele cu dublă acţiune sunt mai eficace decât cele cu o singură acţiune. S-a constatat că efectul asupra depresiei este aproape similar la doze mari sau mici, ale medicamentului. Totuşi, se pare că la doze mici ale medicamentului, s-a constatat prezenţa efectului serotoninergic iar odată cu creşterea dozelor apare şi efectul noradrenergic. De aceea, este bine ca la pacienţii care nu răspund la doze mici, să le administrăm doze mari.

Antidepresivele din generaţia a doua şi a treia

Este un grup divers de antidepresive cu diferite acţiuni, interacţiuni şi efecte. Astfel:

- Bupropionul (Wellbutrin SR) creşte nivelul dopaminei şi norepinefrinei.
- Venlafaxina inhibă recaptarea serotoninei (în doză mică), a norepinefrinei (în doză peste 75-150 mg) şi dopaminei (la doze mari).
- Trazodona este în primul rând antagonist al $5HT_2$ fără efecte ale recaptării neurotransmisiei. Poate fi combinat cu IMAO.
- Nefazodona combină inhibarea recaptării serotoninei cu antagonismul faţă de $5HT_2$.
- Mirtazapina antagonizează receptorii $5HT_2$, $5HT_3$ şi receptorii α_2. Are efect asupra autoreceptorilor adrenergici, crescând eliberarea norepinefrinei. Aceasta explică efectele secundare de anxietate/agitaţie. Creşte eliberarea serotoninei secundar creşterii norepinefrinei.

Medicamente timoregulatoare

Litiul este medicamentul clasic al acestei grupe. Mecanismul de acţiune asupra stării timice a litiului nu este clar. Se presupune că este vorba de modificarea sistemului secund mesager prin inhibarea unei enzime, inozitol monofosfatază, implicată în modularea proteinei G. De asemenea, poate interveni ca regulator al expresiei genice a proteinkinazei C.

Anticonvulsivantele

S-a făcut o paralelă între revenirea periodică a crizelor epileptice şi a episoadelor maniacale, încercându-se tratamentul cu anticonvulsivante în tulburările afective.

În tabelul de mai jos sunt câteva anticonvulsivante care se administrează şi în tulburările afective bipolare:

- Acidul valproic (Depamide, Depakine, Depakote-F, Depakote).
- Carbamazepina (Tegretol).
- Lamotrigine (F Lamictal).
- Gabapentine (F Neurontin).
- Topiramate.

Anticonvulsivantele acţionează asupra canalelor de sodiu pe care le inactivează, blocând apariţia crizelor epileptice. Nu se ştie dacă acelaşi mecanism este şi timoregulator. De asemenea, sub anticonvulsivante neurotransmisia inhibitoare prin GABA este crescută în timp ce neurotransmisia excitatoare prin glutamat este redusă. Este posibil ca sistemele secund mesagere să fie modificate.

Acidul valproic

Acesta acţionează prin inhibarea canalelor de sodiu şi calciu, creşte activitatea inhibitorie a GABA, reducând acţiunea excitatoare a glutamatului. În SUA se utilizează frecvent Depakote, în faza acută a tulburării bipolar, dar şi în mod cronic, deşi efectul profilactic asupra decompensărilor nu este clar.

Acidul valproic, în asociere cu litiumul, la pacienţii rezistenţi a fost administrat cu succes la pacienţii cu decompensări mixte, frecvente. Stabilizarea stării afective este rapidă. Efectele secundare neplăcute sunt căderea părului, creşterea în greutate şi sedarea. Este contraindicat în sarcină. Pot să apară în timpul tratamentului tulburări menstruale, chiste ovariene, hiperandrogenism, rezistenţă la insulină.

Carbamazepina

Este primul anticonvulsivant a cărui eficacitate a fost demonstrată în faza maniacală a tulburării bipolare. Mecanismul de acţiune este creşterea funcţiei GABA şi poate o acţiune asupra canalelor de sodiu şi/sau potasiu. Eficacitatea sa, mai puţin bine demonstrată şi efectele sale nedorite, anomalii hematologice şi sedarea, nu-i conferă superioritate în terapie, faţă de litium şi acidul valproic.

Lamotrigine

Acest medicament a fost cunoscut şi folosit doar ca anticonvulsivant. Se presupune că inhibă canalele de sodiu şi eliberarea de glutamat. Numeroase publicaţii sugerează că Lamotrigina stabilizează episoadele maniacale bipolare sau mixte, fiind eficientă şi asupra episoadelor depresive ale Tulburării bipolare.

Gabapentin

Este o moleculă similară cu GABA, fără ca ea să acţioneze direct asupra receptorilor GABA. Creşte nivelul transportorilor GABA. Gabapetin inhibă recaptarea acidului GABA în terminaţiile GABA.

Topiramat

Este o altă substanţă anticonvulsivantă, considerată actualmente ca având efect timoregulator. Acţionează crescând funcţia GABA şi producând o reducere a funcţiei glutamatergice Acţionează asupra canalelor de sodiu şi calciu. Este vorba de un inhibitor al anhidrazei carbonice. Efectele timoregulatoare se pare că apar la doze mai mici faţă de cele anticonvulsivante. Surprinzător, medicamentul produce scădere în greutate.

Alte timoregulatoare

Benzodiazepinele, în special Diazepamul injectabil şi Clonazepamul per os sunt anticonvulsivante dar şi sedative, folosite în tulburările afective, în fazele de agitaţie ale episoadelor maniacale acute. Ele sunt prescrise în tulburările anxioase şi de somn.

Neurolepticele

Cele clasice (Haloperidolul, Clorpromazina) sunt utilizate în fazele acute ale decompensărilor maniacale. Neurolepticele atipice (Risperidona, Olanzapina,

Quetiapina) sunt administrate în tulburările bipolare. Ele ameliorează tulburările afective din schizofrenie. Sunt utilizate mai mult în tulburările bipolare în tratamente de cursă lungă ca medicamente de primă intenţie, în tratamente de întreţinere şi în asociere cu timoregulatoarele, în cazuri rezistente, în episoade mixte.

5.5. Indicaţiile clinice ale antidepresivelor

Superioritatea tratamentului antidepresiv este evidentă în depresiile moderat/severe şi mai puţin în cele medii. Psihoterapia cognitiv-comportamentală şi interpersonală poate rezolva depresiile uşoare. În depresiile medii sau severe medicaţia actionează pe simptome vegetative,somatice şi asupra ideilor suicidare.

Cele mai multe antidepresive îşi fac efectul în 10-30 de zile. Fiecare pacient necesită tratament 2-3 săptămâni cu doza terapeutică pentru vindecare.

- somnul şi energia pot să se amelioreze înaintea altor simptome;
- pacienţii care nu-şi revin după 6 săptămâni, uneori îşi revin în 8 săptămâni;
- timpul insuficient şi doza insuficientă a tratamentului conduc la neobţinerea însănătoşirii.

Predictorii unui răspuns slab la antidepresive includ:

- formele psihotice (răspund la antidepresive + antipsihotice);
- depresia bipolară;
- abuzul de substanţe;

- boli asociate (mai ales medicale);
- depresii atipice;
- răspund mai bine la IRS decât la IMAO.

Predictorii unui răspuns bun la antidepresive includ:

- durata scurtă a episodului;
- istoria familială fără depresii;
- răspuns bun anterior la antidepresive.

Teste de laborator

- Nu există teste relevante pentru alegerea unui anumit antidepresiv.

- Testul de apreciere a funcţiei tiroidei e bine să fie folosit în formele refractare.

- Testul de supresie cu Dexametazona (DST) poate fi util.

Cam 40% dintre pacienţii depresivi nu reuşesc să scadă cortizolul după ce li s-a administrat Dexametazonă.

Testul constă în administrarea a 1 mgr Dexametazona la ora 11 PM. Controlul seric al cortizolului se face a doua zi la ora 4 PM.

Nonsupresia este indicată de prezenţa cortizolului de 5 mgr sau peste.

În formele clinice severe ca melancolia, stări psihotice şi tulburări bipolare, testul este pozitiv cu rate înalte de nonsupresie.

Nonsupresia DST uneori este variabilă. Pot apărea rezultate false în timpul spitalizării sau la fumători. Tendinţa de normalizare a DST presupune creşterea riscului recidivelor sau recăderilor, în perioada sevrajului cu antidepresive.

Depresiile severe

Comparând tratamentele depresiilor severe cu IRS şi TCA, rezultatele apar contradictorii. Unele rezultate comparative vor fi prezentate mai jos.

Un studiu comparativ pe 18 grupe de pacienţi, 5 comparate şi cu placebo, indică o eficienţă egală în ameliorare, la cele 2 tipuri de medicamente (Hirschfieeld 1999).

Într-un studiu dublu orb pe 86 de pacienţi cu depresie severă, comparativ cu Fluvoxamina şi Clomipramina, la 8 săptămâni de tratament, rezultatele au fost de 71% răspuns favorabil la Fluvoxamina şi 69% la Clomipramina. Doar că Fluvoxamina a fost mai bine tolerată. (Zohar, Keegstra, Barrdet, 2003).

Comparând 136 de grupuri de pacienţi cu depresie, trataţi cu IRS versus TCA dar şi cu placebo şi intervenţii psihosociale, rezultatele au arătat că mai puţini pacienţi au renunţat la tratament cu IRS. Un avantaj mai mult statistic decât clinic (Barbui, Hotopf, Freemantle, et all, 2003).

Un alt studiu pe 315 eşantioane comparative, cu tratamente antidepresive vechi, noi, medicaţie placebo şi intervenţii psihosociale la depresivi, arată faptul că grupul de pacienţi trataţi cu antidepresive IRS şi TCA au rate egale de suicid, de răspuns la tratament dar şi de abandonare a tratamentului, diferind doar prin toleranţa la efectele secundare ale antidepresivelor(Club 2000).

Date recente justifică utilizarea IRS în primul rând pentru depresii severe, iar dacă nu se răspunde la acest

tratament, se trece la Venlafaxina, Nefazodone, Mirtazapină ori TCA.

Depresiile psihotice

Acestea nu răspund la tratamentul placebo, existând o rată scăzută a ameliorării spontane.

Un studiu timp de opt săptămâni, pe 25 de psihotici şi 25 nepsihotici depresivi, indică următoarele:

- pacienţii depresivi nonpsihotici au prezentat o rată mai bună de răspuns la tratament, deci de remisie.
- în săptămâna a opta, 4 depresii psihotice şi 16 nepsihotice au remis.
- în total au răspuns la tratament 8 depresii psihotice şi 17 nepsihotice.
- o concluzie importantă; psihozele depresive răspund mai puţin la Sertralină, independent de severitatea depresiei sau de aspectul lor psihopatologic. (Simpson, Sheshai, Rady, Kinsbury, Fayek, 2003)

Puţine studii au cercetat monoterapia antidepresivă.

Un studiu comparativ al tratamentului cu Sertralină versus Paroxetină la 46 de pacienţi cu depresie psihotică (32 unipolari, 14 bipolari) au constat că: 75% răspund la Sertralina, 46% la Paroxetina, 41 renunţă din cauza efectelor secundare (Zanardi, Franchini, Gasperini, Perez, Smeraldi 1996).

Într-un studiu se arată că terapia combinată nu este necesară la pacienţii vârstnici cu depresie psihotică (Mulsant, Sweet, Rosen, et all, 2001).Tratamentul s-a făcut cu Nortriptilina şi Perphenazina în doze mici. Faţă de cei cu

terapie combinată (antidepresiv+neuroleptic) cei trataţi doar cu antidepresive au răspuns similar. O concluzie importantă este că acest tip de depresie, la persoanele vârstnice poate constitui preambulul demenţei, având în general răspuns slab la orice tratament. 40% din pacienţi au răspuns la tratament cu neuroleptice şi 70% la combinaţia cu antidepresive.

Câteva constatări (după Steven L.Dubrovsky MD., 2005):

- Loxapina şi Amoxapina pot fi eficace în monoterapie în depresii psihotice dar totuşi cu răspuns inferior faţă de TCA+neuroleptic.
- Cu neuroleptic este bine să creştem doza de antidepresive (mai ales triciclice).
- Neurolepticele atipice sunt mai bine tolerate, având şi efect antidepresiv faţă de cele clasice.

Puţine studii au relevat eficacitatea IRS+antipsihotic.

Un studiu de 5 săptămâni pe 30 de pacienţi cu Fluoxetin+Perphenazină arată o rată bună de răspuns de 73%, la tratament (Rothschild, Samson, Bessette, Carter Campbell, 1993).

Într-un studiu de 6 săptămâni pe 27 de pacienţi cu depresie unipolară trataţi cu Olanzăpină 10 mg/zi+Fluoxetină 53-57 mg/zi rata răspunsului şi de remisie a fost de 41% (Mattews, Bottonari, Polania et al, 2002).

Depresiile medii

Psihoterapia poate fi echivalentă antidepresivelor. Tratamentul iniţial depinde de preferinţa pacientului şi

experienţa psihiatrului. Combinaţia celor două linii terapeutice nu creşte rata răspunsului faţă de o singură linie terapeutică.

Distimia

Răspunde la fel de bine la antidepresive ca şi depresiile majore. Episodul depresiei acute suprapus peste distimie are un prognostic bun de răspuns la antidepresive dar răspuns slab în cazul cronicizării.

Depresia şi anxietatea

Majoritatea antidepresivelor sunt anxiolitice. Bupropionul poate fi eficient în anxietatea secundară depresiei. Multe antidepresive, mai ales IRS, mai întâi cresc anxietatea prin acţiune noradrenergică.

Depresia bipolară

Riscul trecerii în hipomanie/manie sub tratament cu antidepresive este mai mare cu triciclice decât cu IRS şi cel mai puţin cu Bupropion. Acesta induce mania în 50% din cazuri cu depresie bipolară, la un an de la începerea tratamentului. În numeroase cercetări pe diferite eşantioane de pacienţi, toate antidepresivele prezintă acelaşi risc de a induce mania.

Depresia bipolară trebuie tratată cu stabilizator afectiv, cu sau fără antidepresiv. Litiul, un stabilizator afectiv, a fost primul utilizat în tulburările bipolare. El are un efect profilactic demonstrat şi e util în tratamentul maniei acute şi în episoadele depresive ale pacienţilor bipolari. Nu s-a

dovedit eficacitatea lui în episoadele depresive dar se consideră că în formele rezistente ale depresiei unipolare, potenţează efectul antidepresivelor.

Antidepresivele influenţează evoluţia pe termen lung a tulburării bipolare. Asocierea cu litiul sau cu alţi timoregulatori (anticonvulsivantele) pot reduce numărul episoadele depresive. Antidepresivele pot induce însă virajul depresiei spre manie, spre mania mixtă (asociată cu depresia) sau spre un haos adică schimbări de afect rapide (în zile sau săptămâni), în absenţa timoregulatorului. Pacienţii cu tulburare bipolară pot avea o evoluţie haotică cronică, cu simptome psihotice şi reşute, cu multe spitalizări. Boala trebuie stabilizată cu timoregulatoare, neuroleptice atipice, antidepresive, pentru a preveni evoluţia defavorabilă.

Depresia la vârstnici

Primul episod de depresie majoră la vârstnici este adesea asociat unei afecţiuni cerebrovasculare.

Depresia la vârstnici răspunde în general la acelaşi tratament ca şi la pacienţii de vârstă medie. Totuşi, pacienţii vârstnici răspund la doze mai mici de antidepresiv dar unii dintre ei la doze mai mari.

Răspunsul pacienţilor vârstnici la triciclice este ca doză, similar cu cel al pacienţilor tineri. Pacienţii vârstnici care fac tratament cu triciclice trebuie să aibă EKG din cauza efectelor acestor antidepresive pe sistemul cardiovascular. Aminele terţiare triciclice trebuie evitate la vârstnici, din

cauza efectului hipotensiv şi anticolinergic suportat mai greu de către aceşti pacienţi.

Bupropionul şi Venlafaxina pot fi folosite la depresivii vârstnici cu tulburări cognitive.

IRS sunt bine tolerate dar pot fi asociate cu balansări posturale şi căderi. În general pacienţii care iau antidepresive au un risc crescut al căderilor. În special demenţii. Riscul căderilor este similar cu cel din tratamentul cu benzodiazepine.

O statistică după Mendelson (1996), al căderilor în funcţie de doze, ar fi următoarea:

- Nortriptilina 0,0021.
- Sertralina 0,0012.
- Diazepam 0,00052.

Depresivii vârstnici au nivelul de testosteron scăzut. De aceea administrarea acestuia creşte răspunsul la antidepresive.

Depresiile în pediatrie

Triciclicele au fost în mod clar echivalente ca răspuns terapeutic efectelor placebo, în depresii la copiii mici şi inferior medicaţiei placebo, la adolescenţi.

Posibile explicaţii:

- doza unică pe zi poate fi prea mică la copii din cauza eliminării rapide.
- nivelul seric ar trebui să fie mai mare ca cel folosit în general la pacienţii adulţi.

- pacienţii copii pot fi mai sensibili la efectele adverse ale medicamentelor necesitând sevrajul, înaintea obţinerii răspunsului la ele.
- rata înaltă a bipolarităţii la depresiile vârstelor mici poate rezulta din răspunsul slab la tratament.
- factorii situaţionali joacă un rol important în depresii la copii.
- triciclicele sunt eficiente în stări anxioase şi depresive. Copiii care fac tratament cu triciclice trebuie să aibă EKG înainte şi după ce încep tratamentul. Durata QRS trebuie să fie < 0,12 sec iar QTC < 450 m sec. Un număr mic de copii au murit subit sub tratament cu Desipramină. Doza maximă de Imipramină este 4-5 mg/kg/zi.

Copiii işi tinerii necesită doze mai mari de antidepresive, din cauza eliminării rapide.

Fluoxetina şi Sertralina au fost eficiente în depresiile majore ale copiilor.

Studii comparate pe 376 de pacienţi cu vârste între 6 şi 17 ani, au relevat că Sertralina a fost în mod semnificativ mai eficientă decât placebo, la doza medie de 131 mg/zi (Wagner, Ambrosini, Rynn et all, 2003).

Depresiile postpartum

- depresiile postpartum cresc riscul tulburării bipolare. Trebuie evaluat cu grijă riscul acesteia. Riscul recurenţei depresiei postpartum la următoarea sarcină este de 50%.
- antidepresivele sunt eficiente în depresia unipolară.
- agenţii dopaminergici (Bupropion) pot inhiba lactaţia.
- IRS pot creşte lactaţia.

- cele mai multe antidepresive, în afara IMAO pot fi începute în timpul sarcinii şi continuate în timpul alăptării,pentru a preveni recidivele postpartum.
- reglarea estrogenică previne recurenţele unipolare sau bipolare, postpartum.
- suplimentarea cu calciu poate reduce recurenţele depresiei în sarcină.

Psihozele postpartum

- sunt episoade rare, dar serioase.
- posibilitatea apariţiei tulburării bipolare ulterior creşte de trei ori.
- rar, apare ulterior schizofrenia.
- factori de risc: primiparitatea, episoade psihotice postpartum la naşteri anterioare, TAB.
- riscul suicidar al mamei sau/şi al copilului este mai mic, când mama şi copilul sunt spitalizaţi; în 90% din cazuri se remite odată cu psihoza. Riscul psihozei la naşterea următoare este 21-75%.

Copilul poate prezenta ulterior:
- depresie,
- deficit de atenţie,
- probleme de comportament.

Tratamentul se face iniţial cu antipsihotice, apoi cu stabilizatori afectivi.

Depresia recurentă scurtă

- există simptome de depresie fără a respecta criteriile duratei depresiei majore.

- durata lor este de o săptămână, repetându-se cam de 12 ori pe an.

- nu sunt corelate simptomele depresiei cu ciclul menstrual.

Antidepresivele nu sunt eficiente. Fluoxetinul nu a fost eficient în prevenirea recidivelor, recăderilor scurte, a tentativelor suicidare, într-un studiu comparativ, pe două grupuri tratate cu Fluoxetină, versus placebo (Montgomery et all., 1994). Se pare că Litiul a produs prevenirea recidivelor. (August Hochstrass, 1994)

Depresia de doliu

În general, nu se utilizeaza antidepresive decât în cazuri complicate.

Prescrierea medicală a unui antidepresiv poate crea impresia suprimării suferinţei fireşti, la pierderea unei persoane apropiate.

Un tratament scurt al insomniei cu hipnotice poate conduce spre insomnia persistentă.

Vor fi administrate antidepresive dacă:

- terapia suportivă şi încurajările nu dau rezultat.
- există episoade depresive în antecedentele pacientului.
- există multiple recurenţe.
- există simptome vegetative ale depresiei.
- se utilizează dozele obişnuite de antidepresive cu durata de 2-3 luni.

Anorexia nervoasă

Nu există un tratament farmacologic special pentru anorexia nervoasă. Totuşi, unele medicamente pot fi eficiente.

- IRS pot reduce preocupările obsesive legate de alimentaţie şi greutate, de imaginea corporală.
- IRS care produc scădere în greutate (Fluoxetina) sunt utilizate cu succes de pacienţii cu anorexie.
- neurolepticele atipice pot fi utile în schimbarea percepţiei patologice a imaginii sinelui.
- medicamentele care produc creştere în greutate trebuie evaluate la pacienţi, în ce măsură o cresc şi discutate cu pacientul care poate să le refuze din acest motiv, (TCA, Mirtazapina, Paroxetina). La fel medicamentele sedative.
- triciclicele pot fi periculoase prin efectele cardiovasculare la pacienţii înfometaţi.

Bulimia nervoasă

- psihoterapia este fundamentală în tratamentul bulimiei.
- antidepresivele sunt utile pentru tulburarea instinctului alimentar dar şi pentru depresia secundară, însă contează mai puţin decât psihoterapia
- IRS în doză mare/Fluoxetina 60-80 mg/zi, poate reduce apetitul.
- creşterea dozei antidepresivului se va face treptat pentru a diminua riscul vărsăturilor.

- dacă nu reuşim cu un antidepresiv se poate încerca altul.

- triciclicele, IMAO, Mianserina, Trazodona, Bupropionul, fac parte dintre cele 19 antidepresive selectate a fi eficiente în bulimia nervoasă (Bacaltchuk, Hay, 2002). Totuşi, beneficii similare pot fi obtinuţe şi cu alte antidepresive.

- se întâmplă frecvent să se renunţe la tratament din cauza efectelor secundare ale antidepresivelor.

Alte tratamente

Litiul nu este indicat pentru pacienţii care îşi provoacă voma.

Într-un studiu pe 16 grupuri de pacienţi, trataţi unii cu antidepresive triciclice, alţii cu Fluoxetină, IMAO, Mianserin, Trazodonă, Bupropion, toate versus placebo, s-a constatat că medicamentele au eficienţe similare (Bacaltchuk, Hay, 2002). Fluoxetina a avut rata cea mai mică de eliminare, triciclicele cea mai mare.

Oricum, antidepresivele stimulează apetitul pacienţilor.

Astenia cronică

Ea poate fi manifestarea tulburării afective sau poate fi în comorbiditate cu aceasta. Când astenia este profundă şi este asociată cu hipersomnie, ar putea fi preambul pentru Tulburarea Afectivă Bipolară. Asociată depresiei, astenia se întâlneşte frecvent. Dintre antidepresive, Bupropionul creşte cel mai probabil energia. De asemenea, IRS

Venlafaxina, IMAO se vor utiliza în cazuri refractare. Trebuie să fim atenţi la trecerea în hipomanie.

Durerea cronică

Antidepresivele pot să reducă durerea cronică însă nu sunt eficiente în cea acută.

Triciclicele ameliorează în mod evident durerea cronică. Sunt eficiente la pacienţii depresivi dar în mod egal la cei fără depresie. S-a constat că ameliorează 50% din pacienţi, cu influenţarea 50% a durerii. La depresivi se prescrie doza obişnuită de antidepresiv. Cel mai frecvent folosite sunt Amitriptilina, Doxepinul şi Desipramina. La pacienţii care nu sunt depresivi, o doză mică de antidepresive (25-75 mg) poate fi eficientă.

Se poate adauga şi o doză mică de neuroleptice (un mgr Fluphenazină) care accelerează efectul antidepresiv. Nu s-au experimentat antipsihoticele atipice. Totuşi, asocierea cu Carbamazepină sau Gabapentină pare eficientă. Triciclicele cresc efectul analgezic al opiaceelor.

IRS nu sunt la fel de eficiente în durerea cronică.

Mirtazapina poate fi eficientă, ameliorând şi somnul.

Venlafaxina poate fi eficientă.

Carbamazepina e eficientă (mai ales în durerile neuropate).

Gabapentinul este util, fiind antidepresiv şi anxiolitic.

Fibromialgia

Fibromialgia şi depresia majoră au în comun istoria familială a depresiei, tulburarea de somn. Fibromialgia

combină fiziologia depresiei cu patologia artritei. Este de elecţie Mirtazapina şi Nefazodona, care produc corecţia somnului. Antidepresivele pot ameliora simptomele fibromialgiei.

Dismenoreea

S-a constatat accentuarea în perioada premenstruală a tulburărilor afective. IRS sunt superioare ca efect faţă de antidepresivele clasice în tulburările premenstruale. S-au studiat Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, în studii multiple, părând eficiente.

Se pot prescrie doze mici de Clomipramină sau Nefazodonă, concomitent cu tratamentul hormonal subcutanat sau intranazal. (gonadotropin – releasing hormone).

Bufeele

Se pare că antidepresivele IRS sunt eficiente în bufee.

Într-un studiu pe şase săptămâni, dublu orb, cu placebo şi Paroxetină 12,5 mg, respectiv 25 mg/zi asupra a 165 de femei în menopauză, s-a observat o scădere a bufeelor cu 62% la doza de 12,5 şi 65% la 25 mgr doză zilnică. Doar la 38% din cazuri apărea diminuarea bufeelor la persoanele selectate cu placebo (Stearns, Beebe, Iyengar, Dube, 2003).

Efectul s-ar datora influenţei receptorilor $5HT_{2A}$ care moderează hipertermia, $5HT_{1A}$ care moderează hipotermia.

Personalitatea Borderline

Fluvoxamina este semnificativ eficientă în reducerea schimbărilor de afect frecvente şi rapide. Un studiu dublu

orb, Fluvoxamină versus placebo 50-250 mg, Fluvoxamina pe zi, pe un grup de 38 pacienţi cu Tulburare de Personalitate Borderline pe timp de 6 săptămâni, indică eficienţa antidepresivului în stabilitatea afectivă a pacienţilor (Rinne, Van den Brink, Wouters, van Dick, 2002).

Tulburarea somnului (stage4) la copii

Aceasta include:

- enurezisul,
- agitaţia nocturnă,
- deambularea (nocturnă).

Pentru enurezis sunt eficiente Imipramina, Desipramina, Amitriptilina, Nortriptilina. Sunt necesare doze mici la copii. De exemplu Imipramina 10-25 mgr pe zi şi maximum 75 mg. 80% din copii au prezentat reducerea enurezisului după o săptămână iar întreruperea antidepresivului conduce la reapariţia enurzisului. Agitaţia nocturnă şi deambulările nocturne sunt influenţate de triciclice. Benzodiazepinele pot fi mai eficace decât antidepresivele.

Abstinenţa la fumat

Antidepresivele pot fi utile în abstinenţa la fumat în asociere cu psihoterapia comportamentală.

Bupropion SR cu plasture de nicotină pare mai eficient decât oricare alt antidepresiv.

Un studiu pe 144 fumători indică oprirea fumatului după 65 de săptămâni de Amitriptilină 75 mg/zi, ceea ce nu s-a realizat cu placebo. Cercetarea s-a făcut şi cu terapie

cognitiv comportamentală (Da Costa, Younes Lourenco 2000). După 6 luni de tratament, totuşi 21% din pacienţi au rămas abstinenţi, prin terapia cu Amitriptilină.

Guma şi plasturele cu nicotină se pot utiliza în sevraj, dar ele nu stopează fumatul. Saliva din folosirea gumei cu nicotină poate conduce la hipersecreţie gastrică.

Clonidina poate reduce preocupările pentru fumat dar nu conduce la abstinenţă. Se pare că Ondansetron 4-8 mg/zi, poate reduce dependenţa la nicotină.

Ejacularea precoce

Antidepresivele IRS pot fi utile în ejacularea precoce (Segraves, 2003). Fluoxetina pare să fie foarte eficientă. Clomipramina, luată înainte cu 6 ore înaintea actului sexual pare eficientă (Segraves, Saran, Segraves Maguire, 1993).

5.6. Alegerea unui antidepresiv

Efectele secundare ale antidepresivelor constituie criteriul în alegerea antidepresivelor.

Pacienţii vârstnici şi cu afecţiuni medicale se simt mai bine cu antidepresive puţin anticolinergice, care nu produc hipotensiune şi sedare. (IRS, Bupropion, Venlafaxină)

Triciclicele sunt puţin tolerate de vârstnici. Dintre ele, totuşi, se poate încerca Desipramina sau Nortriptilina.

Stimularea heteroreceptorilor $5HT_2$ în neuronii striatali dopaminergici reduce eliberarea dopaminei, agravând boala Parkinson. Totuşi Selegilina poate fi eficace în depresie şi în boala Parkinson.

Antidepresivele cu proprietăţi anticolinergice (triciclicele, Paroxetina) pot agrava disfuncţiile cognitive la demenţi. Alegerea, în aceste cazuri, este mai ales Bupropionul sau Venlafaxina.

În depresiile asociate cu ruminaţii, obsesii sau manifestări explozive pot fi utile IRS.

Triciclicele, Tazodona şi Mirtazapina, pot fi utile în profilaxia migrenei. IRS, prin creşterea serotoninei pot agrava migrena.

Triciclicele pot agrava bolile coronariene. Este bine ca diabeticii să beneficieze de antidepresive care nu duc la creşterea în greutate. Pot fi administrate IRS, altele decât Paroxetina, Bupropionul, Venlafaxina, Nefazodona.

IRS pot agrava hemopatiile şi coagulopatiile.

Mirtazapina se poate administra pacienţilor cu vărsături severe, în terapia cancerului.

Venlafaxina şi Mirtazapina nu sunt de elecţie la hipertensivi.

Riscul suicidar este crescut sub tratament cu triciclicle, mai mult decât cu IRS.

Pacienţii cu tulburări de memorie şi care necesită tratament antidepresiv, îl vor lua o dată pe zi.

Oricum, există o individualitate de răspuns la antidepresive. Nu se poate eticheta nici unul dintre ele ca şi eficient în toate cazurile.

Cele mai utilizate antidepresive IRS sunt Fluvoxamina, Fluoxetina, Paroxetina.

5.7. Caracteristici mai deosebite ale antidepresivelor

Triciclicele

Conform studiilor, nivelul terapeutic al Nortriptilinei este de 100 mgr/zi, iar al Desipraminei este între 125 şi 200 mg/zi. Desipramina are un nivel anticolinergic mai scăzut, ca şi creşterea în greutate.

Trimipramina şi Doxepinul au proprietăţi antihistaminice. Amoxapina poate fi adminstrată în monoterapie în depresiile psihotice. Clomipramina este un triciclic, cel mai eficient fiind în Tulburarea Obsesiv Compulsivă.

Inhibitorii recaptării serotoninei (IRS)

Sertralina

Timpul de înjumătăţire este de 24 de ore.

Inhibiţia recaptării dopaminei şi 5HT este nesemnificativă clinic.

Risc scăzut de creştere în greutate.

Fluoxetina

Timp lung de înjumătăţire.

Creştere neutră în greutate. Totuşi la unii pacienţi se produce scăderea sau creşterea substanţială în greutate.

Paroxetina

Efecte anticolinergice ca şi Nortriptilina.

Creştere semnificativă în greutate faţă de celelalte antidepresive IRS.

Sindrom de sevraj mai sever decât la celelalte antidepresive.

Administrarea dozelor mari poate avea efecte severe, mai ales digestive.

Doza maximă admisă este de 62,5 mg/zi.

10% dintre pacienţi nu suportă tratamentul din cauza efectelor secundare.

Fluvoxamina

Are timp scurt de înjumătăţire.

Eficient ca antidepresiv, şi în Tulburari Obsesiv Compulsive.

Potent ca efect asupra CYP450.

Citalopramul

Nu posedă metaboliţi activi.

Nu are efect asupra P450.

Utilizat cu precădere la vârstnici şi la pacienţii cu afecţiuni organice.

Efecte secundare asemănătoare IRS.

Escitalopramul

Este derivat enantomer al Citalopramului.

Prezintă o legătură mai bună cu transportorul 5HT decât Citalopramul.

Potenţial scăzut de creştere în greutate.

Un studiu comparat pe timp de 8 săptămâni cu Escitalopram 10 mg, Escitalopram 20 mg., Citalopram 40

mgr şi placebo a indicat un efect semnificativ de eficienţă mai evidentă la cele două doze de Escitalopram, la pacienţii depresivi (Burke, Gergel, Bose, 2002).

Trazodona

Prezintă timp scurt de înjumătăţire.

Este eficientă în depresii în doză de 300-600 mg/zi.

Are efect sedativ puternic de aceea puţini pacienţi îl suportă ziua şi de aceea poate fi folosit ca hipnotic. Risc de priapism 1/6000.

Pacienţii trebuie informaţi despre acesta.

Nefazodona

Se poate administra în două doze pe zi până la 400-600 mg.

Produce sedare substanţială ziua.

Inhibitor potent a 3A4.

Produce anxietate la 10% din pacienţi şi chiar agitaţie, având un metabolism anxiogenetic.

Poate fi utilizat ca şi somnifer.

Poate reduce simptomele fibromialgiei şi altor forme de dureri cronice.

Are risc sever de hepatotoxicitate (18/10000).

Bupropionul

Fără cardiotoxicitate şi sedare uşoară.

Poate constitui tratament în unele demenţe.

Util şi în boala Parkinson deoarece sistemul dopaminergic este activat.

Poate fi util în abstinenţa la fumat.

Riscul de epilepsie este de 5% la doza peste 450 mg/zi.

Efect nespecific asupra anxietăţii.

Nu este clar stabilită doza terapeutică.

Risc asemănător altor antidepresive, privitor la producerea maniei.

Venlafaxina

Eficienţă în depresia refractară, rezistentă.

Poate fi eficientă în depresii severe.

Produce remisii mai importante decât antidepresivele IRS.

Studii comparative privind eficienţa Venlafaxinei, Venlafaxinei XR, IRS, au constatat ameliorări mai frecvente cu Venlafaxină (Rudolph, 2002).

Un studiu pe 5562 pacienţi, pe o perioadă de zece săptămâni privind răspunsul şi rata remisiei a indicat eficienţa Venlafaxinei mai bună decât a IRS, dar echivalentă cu TCA (Smith, Dempster, Glanville, Freemontle Andersen 2002).

Un studiu comparat pe timp de opt săptămâni la pacienţi cu depresie majoră trataţi cu Venlafaxină (75-375 mg/zi), Venlafaxină XR (75-225 mg/zi) versus Fluoxetină (20-80 mg/zi), Paroxetină (20-40 mg/zi), Fluvoxamină (100-200 mg/zi) şi placebo, indică o semnificativă reducere a scorului depresiei cu Venlafaxină (Stahl, Entusah, Rudolph 2002).

La vârstnici dozele sunt aceleaşi ca şi la tineri.

Venlafaxina XR poate fi luată o singură dată pe zi (sub 150 mg) iar dozele mai mari se vor lua de două ori pe zi.

Simptomele de servaj pot să persiste câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Ele pot fi:

- simptome gripale,
- recurenţa depresiei.

Efecte secundare: transpiraţii, tremor, sedare, greţuri, disfuncţii sexuale. HTA apare la doza de 375 mg.

Mirtazapina

Antagonist ai receptorilor $5HT_2$, $5HT_3$.

Produce sedare şi creştere în greutate.

Util în depresii cu insomnie, slăbire în greutate şi vomă.

Util în terapia anticanceroasă pentru efectele secundare ale acesteia.

Nu este o alegere bună pentru pacienţii cu creştere în greutate.

Duloxetina

Timpul de înjumătăţire este la 10-15 ore.

Este inhibitor al 5HT, NE (norepinefrinei) şi 2D6.

Risc scăzut de HTA faţă de Venlafaxină deoarece nu este inhibitor al recaptării dopaminei.

Eficacitate apreciată în depresii severe (Karpa, Cavanaugh Lakoski 2002).

Într-un studiu Duloxetin versus placebo, rata remisiei depresiei este de 44% faţă de 16% (Detke, Lu, Goldstein, Hayes Demitrack 2002).

În alt studiu, rata remisiei este de 45% pentru Duloxetină versus 30% Fluoxetină şi 27% pentru placebo (Tran, Bymaster, Mc.Namara, Potter, 2003).

520 pacienţi trataţi cu 80-120 mg/zi Duloxetină au avut un procent de remisie de 82% în 52 de săptămâni (Raskin, Goldstein, Mallinckrodt, Ferguson 2003).

Reboxetina

Este inhibitor al recaptării norepinefrinei.

Într-un studiu asupra a 385 pacienţi cu depresie majoră pe timp de opt săptămâni trataţi cu Reboxetină, Fluoxetină şi placebo (8-10 mg/zi, 40-60 mg/zi sau placebo), ameliorările au fost cu rate ale răspunsului de 56% la Reboxetină, 56% la Fluoxetină şi 34% la placebo (Andreoli, Caillard, Deo, Rybakowski, Versiani 2002).

Reboxetina a fost eficientă în forme de depresii mai puţin severe.

Efecte adverse sunt agitaţia, greţuri, constipaţie, cefalee, hipotensiune, parestezii, disfuncţii sexuale.

5.8. Dozele în administrarea antidepresivelor

Triciclicele sunt metabolizate de enzima GyP450, 2D6.

Variabilităţile interindividuale în activitatea 2D6 sunt mari, la acelaşi nivel al dozei de antidepresiv.

Nortriptilina se administrează în doze de 50-150 mg/ml, doza medie fiind de 75 mg/zi.

Desipramina are doza terapeutică în jur de 125-200 mg/zi. Doza medie este de 150-300 mg/zi.

Imipramina acţionează la nivelul de 225 mg/ml.

Doza iniţială este în medie de 25 mg, crescând-o treptat în funcţie de toleranţă. Pacienţii anxioşi, cărora le poate

creşte anxietatea la începutul tratamentului trebuie să ia mai mult timp o doză mică de 10 mg/zi.

Toate antidepresivele triciclice pot induce crize epileptice la doze mari.

Dozele terapeutice sunt sub cele epileptogene.

Maprotilina la peste 225 mg/zi şi clomipramina la peste 250mg/zi pot induce crize epileptice.

IRS

Unii pacienţi pot începe tratamentul cu doza medie terapeutică iar alţii suportă mai bine începerea tratamentului cu doze mici şi apoi creşterea acestora.

Dozele mici conferă toleranţă la efectele secundare.

Pacienţii anxioşi sunt atenţi la starea lor şi pot fi hiperagitaţi.

Dozele iniţiale mici ar fi:

- Setralina sau Fluvoxamina 25 mg.
- Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram sau Escitalopram 10 mg.

Dozele pot fi crescute odată pe săptămână sau la trei-patru zile astfel ca să se ajungă la doza de:

- 200 mgr Setralină,
- 40 mgr Citalopram,
- 40 mgr Fluoxetină,
- 50 mgr Paroxetină,
- 20 – 40 mgr Escitalopram,
- 150 – 300 mgr Fluvoxamină.

Bupropionul

Se începe cu 25-37,5 mg/zi.

Se creşte doza la 300-450 mg/zi.

Se administrează de două sau trei ori pe zi pentru că o doză unică de 150-200 mgr pe zi poate cauza producerea crizelor epileptice.

Bupropion XL se poate administra odată pe zi.

Venlafaxina

Se începe cu o doză de 37,5 mg/zi.

Doza mai mare de 150 mg/zi trebuie administrată de două ori pe zi, chiar şi forma XL.

Trazodona

Se începe cu 50 mg/zi.

Ca hipnotic se creşte doza la 100-300 mg/zi.

Ca antidepresiv se administrează de două ori pe zi.

Doze maxime până la 300-600 mg/zi.

Mirtazapina

Fiind sedativ, torelanţa la sedare trebuie testată. La unii pacienţi este la doze mici, la alţii la doze mari.

Pot apărea manifestări de tip adrenergic.

Durata tratamentului

Din studiile efectuate pe grupe de bolnavi trataţi cu Fluoxetină versus placebo, cercetătorii (Quitkin et all, 2003) au constatat:

- pacienţii care nu s-au ameliorat în săptămâna a şasea, aveau 34-41% şansa de remisie în săptămâna a 12-a.

- pacienţii cu ameliorare parţială în săptămâna a opta, aveau 38% şansa de ameliorare în următoarele patru săptămâni.

În general, la cele mai multe antidepresive efectul apare până la opt săptămâni de la începerea tratamentului, iar durata minimă a acestuia este de 12 săptămâni.

5.9. Modele de alegere a antidepresivelor

Depresia simplă:
- RSI,
- Bupropion,
- Velanfaxina XR.

Depresia severă:
- Velanfaxina,
- Nefazodona,
- Mirtazapina,
- antidepresive triciclice,
- TEC.

Depresia psihotică:
- TEC,
- Venlafaxina,
- Nefazodona,
- Mirtazapina.

Depresia bipolară:
- Tratament cu lumină artificial,
- Lamotrigine,
- Stimulante,

- Bupropion,
- IRS cu durată scurtă de acţiune,
- IMAO.

Depresia cu anxietate:
- IRS,
- Nefazodona,
- Mirtazapina,
- Venlafaxina,
- IMAO.

În aceste cazuri:
- intrarea cu tratament antidepresiv se va face treptat.
- se începe cu o benzodiazepină sau buspironă şi se adaugă antidepresivul după decreşterea anxietăţii.

În cazul tratamentului combinat antidepresiv+ bezodiazepină, rezultatul tratamentului este mai rapid. Tratamentul doar cu antidepresiv îşi face efectul după şase – opt săptămâni. Benzodiazepina va fi eliminată treptat când dispare anxietatea şi depresia.

Un studiu dublu orb, Fluoxetin/placebo, timp de 18 săptămâni a relevat reducerea depresiei, insomniei, a efectelor secundare ale antidepresivului odată cu creşterea dozei de Fluoxetin. (Smith, Londborg, Glaudin Painter 2002).

Depresia şi schizofrenia

Depresia apare la schizofreni la 30-50% dintre pacienţi. Antidepresivele sunt mai utile în mod semnificativ decât medicaţia placebo, reducând simptomele psihotice în schizofrenie, mai ales după un episod psihotic acut

(Whitehead, Moss, Cardno, Lewis, 2002). Nu s-a constatat exacerbarea simptomelor psihotice după antidepresive la schizofreni.

Depresia şi bolile interne cronice

Imunoterapia cu citochine pentru cancer şi hepatita C induc frecvent depresie, probabil din cauza efectului citochinelor asupra afectivităţii.

Antidepresivele reduc depresia dar reduc şi productia citochinelor proinflamatorii şi descresc producţia de citochine antiinflamatorii (Capuron, Hauser, Hinze-Selch, Miller Neven, 2002).

IRS ameliorează controlul glicemiei la pacienţii diabetici. Un studiu larg pe pacienţii suferind de cancer, diabet, afecţiuni cerebrale, HIV, scleroză multiplă, boli renale, trataţi cu IRS, indică faptul că în mod comparativ, tratamentul cu triciclice a avut un efect favorabil uşor crescut faţă de IRS. Depresia a remis în proporţie de 50%. Nu trebuie întrerupt tratamentul dacă boala somatică persistă. Stimulantele sunt bine tolerate. După introducerea antidepresivelor efectul apare uneori după câteva luni dar pacientul poate rămâne ameliorat. Sunt de preferat IRS ca primă alegere. Bupropionul şi Venlafaxina nu sunt de elecţie în aceste cazuri (Gill, Hatcher, 2002).

Depresia la demenţi:

Alegerea antidepresivelor

- Bupropionul,
- Venlafaxina,
- Stimulante,

- IRS altele decât Paroxetina,
- Selegilina,
- ECT nu este contraindicat.

Depresia la pacienţii cu cancer:

- Mirtazapina,
- IRS,
- Bupropionul.

Depresia şi astenia la pacienţii cu HIV:

- Bupropionul,
- Stimulantele,
- Mirtazapina,
- Nefazodona,
- IMAO.

Depresia în Parkinson:

- Selegilina (dozele mari pot interfera cu L-Dopa),
- IRS poate agrava Parkinson-ul,
- Bupropionul poate agrava Parkinson-ul,
- Nefazadona,
- Trazodona,
- TEC poate trata şi depresia şi simptome de Parkinson,
- Terapia Magnetică (SMRT) ajută în Parkinson.

Depresia şi TCC:

- IRS pot reduce iritabilitatea, impulsivitatea şi depresia,
- Venlafaxina îmbunătăţeşte cogniţia,
- Bupropionul este bine tolerat,
- Triciclicele pot produce serioase reacţii adverse.

Depresia şi migrena:

- Mirtazapina,
- Nefazadona,
- Trazodona,
- Triciclicele,
- IRS efect variabil.

Depresia şi hipertensiunea arterială

- Captoprilul – singurul hipotensor cu efect antidepresiv,
- Propranolul – nu exacerbeaza depresia dar cauzează letargie, disfuncţie sexuală,
- IRS,
- De evitat Rezerpina, Metildopa,
- Nefazodona, Trazodona,
- IMAO scade TA,
- TA creşte sub tratament cu triciclice, Bupropion, Venlafaxina, Mirtazapina.

Depresia şi epilepsia:

- IMAO,
- IRS modifica pragul convulsivant,
- Gabapentin,
- Lamotrizin,
- TEC,
- De evitat Amoxapina, Maprotilina, Bupropionul, triciclicele.

Depresia şi durerea cronică:

- Triciclicele sunt eficiente,
- Efect adjuvant cu antialgice,

- Venlafaxina, Nefazodona şi Duloxetina pot fi eficiente.

Depresia cu somatizare:

- IRS reduc preocupările de boală şi ruminaţiile.

Depresia postpartum:

Laptele matern conţine o concentraţie de antidepresiv între 50-100% faţă de nivelul seric. Agenţii dopaminergici inhibă lactaţia. IRS pot creşte lactaţia datorită efectului antidopaminergic. Nivelul din lapte este scăzut în cazul Sertralinei şi Paroxetinei şi crescut în tratamentul cu Fluoxetin.

Un studiu privind nivelul Fluoxetinei în laptele matern şi cel al noului născut, la 11 lăuze tratate cu 20-40 mgr Fluoxetin pe zi, s-a constatat a fi 2,4% la 2 săptămâni şi 3,8% la 2 luni, în laptele matern. La naştere concentraţia în laptele matern este de 65-72% dar el descreşte la câteva luni în aceleaşi condiţii de tratament. Nu s-au constat efecte adverse sau anomalii la copii, la 1 an şi nici ulterior (Heikkineu, Ekblad, Kero, Laine, 2003).

Un alt studiu s-a făcut la mamele care erau tratate cu 50-200 mg. Setralină pe zi şi copiii lor. Mamele erau tratate cu 50-100 mgr Sertralină pe zi. La copii nu s-au constatat modificări ale nivelului serotoninei iar Sertralina nu a fost detectabilă în sânge (Epperson, 2001).

La copiii mamelor tratate cu Doxepin s-a constatat hipersedare şi uneori depresie respiratorie.

Copiii mamelor tratate cu IRS prezentau colici abdominale mai frecvente.

E bine să utilizăm un singur antidepresiv la femeile care alăptează, să alegem antidepresivul cu timp scurt de înjumătăţire şi care se administrează într-o singură doză.

5.10. Depresiile rezistente

Doar 60% din pacienţii trataţi cu antidepresive răspund la tratament. Rata remisiei este scăzută (30-50%) dacă pacienţii sunt subdozaţi. Este important să tratăm depresia, pentru că simptomele reziduale cresc riscul recidivelor. Disfuncţia socială este tot simptom rezidual. Cele mai multe depresii reziduale se manifestă simptomatic.

Următoarele situaţii pot interfera în producerea rezistenţei la tratament:

* pacientul nu a luat medicaţia din diferite motive:

- crezând că medicamentele produc dependenţă,
- crezând că medicamentele trebuie luate doar când pacientul se simte deprimat,
- costul medicaţiei,
- i s-a administrat un antidepresiv la care nu a răspuns,
- administrarea unei doze insuficiente,
- un diagnostic incorect,
- pacientul a uzat de substanţe care interferează cu antidepresivele. Astfel, alcoolul interferează cu antidepresivele şi chiar el produce depresie. Stimulantele redeşteaptă şi accentuează depresia.

* trebuie stabilit dacă depresia este psihotică:

- pacientul poate să-şi mascheze simptomele psihotice sau nu recunoaşte că a avut un episod de psihoză,

- semne pentru descoperirea psihozei la depresivi: severitatea depresiei, confuzia, pseudodemenţa, agitaţia sau inhibiţia extremă, disocierea, nivelul Dexametazonului după cortizol mai mare ca 10.

* trebuie stabilit dacă depresia este bipolară:

- există recurenţă în evoluţie, debut brusc al episoadelor, iritabilitate persistentă, hiperstimulare în interacţiune, psihoze în antecendente, halucinaţii, trei generaţii cu tulburări afective.

Depresiile de intensitate medie reacţionează la tratament antidepresiv. Cele severe necesită psihoterapie şi antidepresive.

Membrii familiei interferează cu starea depresivă a pacientului iar unii dintre ei chiar devin deprimaţi.

Dacă răspunsul la antidepresive nu este adecvat:

- vom trata abuzul de droguri, dacă există, înainte de a trata depresia,
- dozele de antidepresiv trebuie crescute, dacă nu se ameliorează depresia,
- adăugăm medicaţie care să exacerbeze efectul antidepresiv:
  - **Litiul** – este considerat cel mai bun medicament de eficientizare a efectului antidepresiv mai ales în tulburarea bipolară; 2/3 din pacienţi răspund la acesta, la doze mici (300-600 mgr), în decurs de 2-4 săptămâni.
  - **Buspirona** – în doză de 45-90 mgr/zi, cel mai folosit în depresiile anxioase.

- **Stimulantele**:

- sunt utilizate mai ales în depresiile la vârstnici şi în cazurile cu tulburări depresive organice,

- ele pot fi utilizate pentru a anihila efectele sedative ale antidepresivelor şi/sau pentru a creşte nivelul seric al unor medicamente antidepresive,

- pot creşte nivelul seric al Nortriptilinei şi Desipraminei,

- se pot utiliza Dextroamphetamina 10-30 mgr/zi, Metilphenidat 10-30 mgr/zi.

- **Suplimentări cu hormoni tiroidieni**:

- tratamentul cu Tiroxină este util la pacienţii cu hipotiroidism.

- tratamentul cu Tiroxină la eutiroidieni poate accentua depresia.

- suplimentarea tratamentului cu T3 în doză de 25 – 50 mgr/zi, poate accentua răspunsul antidepresiv la 50% din pacienţi.

- **Anticonvulsivantele**:

- în unele cazuri cu depresie unipolară anticonvulsivantele cresc efectul antidepresiv al medicamentelor.

- Gabapentinul are proprietăţi anxiolitice şi antidepresive (doza uzuală 900-3600 mg/zi).

- Lamotrigina 100-200 mgr/zi are efect antidepresiv. Studiile asupra pacienţilor cu episod depresiv major trataţi cu Paroxetină şi Lamotrigină arată descreşterea depresiei mai mult decât faţă de

combinaţia Paroxetină placebo (Normann şi colab. 2002). Studii asupra pacienţilor cu depresie majoră, trataţi cu Fluoxetină şi Lamotrigină, indică efectul mai accentuat asupra depresiei faţă de tratamentul cu placebo şi Lamotrigină (Barbee Jamhour, 2002). Valproatul de sodiu pare ineficient.

- **Testosteronul**: 19 pacienţi cu depresie majoră, de sex masculin, cu nivelul scăzut sau la limită a testosteronului şi cu testul antigenului specific (PSA) normal, trataţi cu antidepresive dar fără a se ameliora, au fost trataţi opt săptămâni cu testosteron gel sau placebo gel, comparativ. Doza iniţială de testosteron de 10 mg/zi o săptămână, a fost scăzută la 7,5 mg/zi, dacă nivelul de testosteron creştea. S-a constatat o scădere apreciabilă a stării afectiv depresive, corecţia somnului, apetitului, libidoului, cu reducerea scorului de severitate al depresiei la testele specifice (Pope, Cohane, Kanayama, Siegel, Hudson, 2003).

- **Neurolepticele**: în depresiile psihotice, neurolepticele atipice sunt de elecţie pentru că sunt mai bine tolerate şi pentru că, chiar în doze mici, ele au efect mai puternic decât neurolepticele clasice în doze mari.

Pacienţii cu depresii rezistente nonpsihotice răspund la asocierea cu un neuroleptic atipic.

Un studiu asupra unui lot de 560 pacienţi cu depresie majoră trataţi 76 săptămâni cu antidepresive, arată că 26-45% dintre ei au fost rezistenţi la tratament (Corya şi colab., 2003).

Combinaţia Fluoxetină Olanzapină dă rezultat la 50% din cazuri. Se începe cu doze mici 5 mgr Olanzapină+25 mgr Fluoxetină. Apoi se cresc dozele până la 15-20 mgr Olanzapină, 25,50 sau 75 mgr Fluoxetină. Greutatea medie câstigată la pacienţii trataţi este de 5,6 kg.

Se impune asocierea cu un antipsihotic când:

- răspunsul la antidepresiv este slab,
- simptomele sunt severe,
- este prezentă disociaţia gândirii,
- apare pseudodemenţa,
- există ruminaţii persistente,
- nivelul cortizolului la testul cu Dexametazonă este mai mare de 10 µg/dl.

- **Pindololul**

- se utlizează deoarece accelerează răspunsul antidepresiv. Doza uzuală este de 2,5-5 mg. Este indicat la pacienţii cu HTA şi migrenă.

- s-a încercat asocierea cu agoniştii receptorilor dopaminici: Pramipexole, Bromocriptina, Pergolide. Pot produce anxietate sau psihoze. Studiile sunt insuficiente.

5.11. Combinaţii de antidepresive

Combinaţia antidepresivelor din grupe chimice diferite determină stimularea unuia de către celălalt. De exemplu:

10 – 25 mgr Nortriptilină + 200 mgr Sertralină,

sau Fluoxetina şi Paroxetina,

sau Mirtazapină + alt antidepresiv.

Răspunsul antidepresiv la Mirtazapină este semnificativ faţă de placebo (60% vs. 20%) (Carpenter, Yasmin, Price 2002).

Combinaţia triciclicle+IMAO nu pare superioară administrării separate a celor două. Totuşi, în cazul depresiilor rezistente, această combinaţie a avut efect la unele cazuri. Dacă se administrează această combinaţie ea trebuie introdusă treptat, cu doze crescânde. Stimulantele, Litiul şi anticonvulsivantele cresc efectul antidepresiv al acestei combinaţii.

Într-un studiu privind administrarea combinaţiilor antidepresivelor în depresiile refractare s-au constatat următoarele rezultate (Lam, Wam, Cohen Kennedy, 2002):

- Răspuns antidepresiv favorabil în 48-70% la combinaţia IMAO + TCA,
- Răspuns favorabil în 35-65% din cazuri la combinaţia IRS + TCA,
- Răspuns favorabil în 74-83% cazuri la Bupropion + IRS sau Venlafaxina,
- Răspuns favorabil în 82% cazuri la tratamentul combinat Venlafaxină+TCA.

5.12. Schimbarea antidepresivelor

Se încearcă schimbarea antidepresivelor din grupe chimice diferite. Schimbarea antidepresivelor IRS poate fi eficientă.

Practic se scade treptat antidepresivul deja folosit şi se introduce în doze crescânde noul antidepresiv.

5.13. Tratametul antidepresiv de întreţinere

Reducerea dozei de antidepresiv înaintea remisiei depresiei are riscul recurenţei. Se urmăreşte pe cât posibil remisia tuturor simptomelor înaintea reducerii dozelor de antidepresiv. Trebuie urmărit dacă bolnavul respectă corect tratamentul, deoarece mulţi pacienţi reduc dozele sau renunţă la tratament când se simt mai bine sau din cauza disconfortului efectelor secundare ale antidepresivelor.

În depresiile psihotice, se poate produce după remisie o recădere doar a depresiei. Nu este necesară reintroducerea antipsihoticului în acest caz (Arouson şi colab, 1988). După alţi autori, în depresiile psihotice se poate elimina antipsihoticul mai devreme (Rothschild, Duval, 2003).

Riscul producerii sindromului extrapiramidal neuroleptic este mai mare la depresivi decât la schizofreni, la doze mari de neuroleptic.

Reducerea antipsihoticului se face treptat.

Tratamentul antidepresiv se continuă nelimitat în depresiile unipolare.

Litiul în doza medie de 348 mg/zi cu nivel seric 0,3-0,7, adaugat antidepresivului, reduce rata recidivelor, la depresivii vârstnici, cu episoade majore de depresie (Wilkinson, Holmes Woolford, Stammers, 2002).

Stimulantele şi Litiul pot fi uneori întrerupte după trei luni de la remisie dar dacă sunt bine tolerate, agentul de

augmentare al efectului antidepresiv, poate fi menţinut împreună cu antidepresivul (Rothschild şi colab., 1993).

În cazul depresivilor nonpsihotici trataţi şi cu neuroleptic, s-a constatat că cei care au întrerupt mai devreme neurolepticul s-au făcut mai repede bine, faţă de cei ce l-au continuat, din cauza efectelor secundare ale acestuia (Montimer, Martin, Wheeler, Tyson, 2003).

Totuşi, este de precizat faptul că, atunci când boala este mai severă, ea necesită neuroleptic.

5.14. Tratamentul antidepresiv medicamentos şi electroconvulsivant (TEC)

Medicamentele antidepresive ineficace înaintea TEC, este inutil a fi administrate în timpul TEC.

Se va menţine doza de antidepresiv şi în timpul TEC dacă pacientul nu are un istoric de schimbare a numeroase antidepresive în tratament, înaintea TEC. Acesta poate îmbunătăţi starea afectivă a pacientului şi să-l facă apt de a răspunde tratamentului antidepresiv medicamentos anterior instituit.

Se poate adauga treptat un antidepresiv nou, spre sfârşitul şedinţelor TEC.

Creşterea duratei dintre şedinţele TEC previne recidivele. Unii cercetători consideră că TEC bilateral poate fi preferabil, tulburările cognitive fiind mai puţin exprimate (Andrade, Kurinji, 2002).

5.15. Tratamentul discontinuu

Pacienţii care remit dintr-un episod depresiv, au tendinţa de a renunţa la tratamentul antidepresiv, pentru că nu doresc să fie dependenţi de acesta. Riscul recidivelor e foarte mic când toate simptomele au remis total şi reinserţia socioprofesională e perfectă. În acelaşi timp, un antidepresiv eficient într-un episod depresiv, poate fi eficient şi într-un episod care survine ulterior.

În general, reducerea antidepresivului se face treptat, în decurs de o lună.

5.16. Efecte secundare

Proprietăţi anticolinergice

Triciclicele au toate proprietăţi anticolinergice, de aceea necesită atenţie în administratrea lor la vârstnici, demenţi, pacienţii cu probleme de retenţie urinară, glaucom, constipaţie.

Toleranţa la antidepresive se dezvoltă în câteva săptămâni. Cele mai puţin anticolinergice triciclice sunt Desipramina şi Nortriptilina.

Efecte hematologice

Crescând serotonina circulantă, IRS pot produce coagulopatii, uneori sângerări, epistaxis (Lake, Birmaher, Wassick, Mathos, Yelovich, 2000).

Totuşi, într-un studiu asupra unor pacienţi trataţi cu Fluoxetină sau Paroxetină, nu s-au constatat modificări ale hematopoezei, coagulării, plachetelor sanguine, după două

şi respectiv patru săptămâni de la începerea tratametului (Alderman, Seshadri, Ben-Tovim, 1996).

Factorii de risc includ o istorie de hemopatie, folosirea concomitentă a aspirinei, anticoagulantelor.

Efecte hipertensive

Venlafaxina creşte tensiunea diastolică insă nu semnificativ, mai ales la doze de 200-300mg/zi. Bupropionul creşte ocazional TA, ca şi mirtazapina. Triciclicele cresc ocazional TA.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea, mai ales ortostatică, apare sub tratament cu triciclice şi IMAO.

Riscul de hipotensiune este mic cu IRS şi Bupropion.

Factorii de risc sunt afecţiunile cardiovasculare şi vârsta.

În aceste cazuri pacienţii trebuie să se ridice treptat în ortostatism, să aştepte puţin, înainte de a merge. Pacientul va reduce dozele de medicamente antihipertensive, dacă le utiliza, sau să i se schimbe antidepresivul.

Mineralcorticoidul Fludrocortizon (0,1 mg/zi) poate fi utilizat, dacă toate antidepresivele au produs hipotensiune.

Conductanţa cardiacă

Sub tratament cu triciclice pot apărea modificări EKG:

- modificări ST sau T, denivelări QRS,
- risc de bloc atrioventricular,
- risc de moarte subită la doze foarte mari ale triciclicelor,

- copiii, pacienţii vârtsnici sau cu istorie de boală cardiacă, au risc crescut spre modificări cadiace.

Antidepresive cu risc scăzut pentru tulburări cardiace:
- IRS,
- Bupropion,
- Venlafaxina,
- Nefazodona.

Aritmiile

Antidepresivele triciclice produc tahicardie prin efectul anticolinergic şi adrenergic.

Velanfaxina şi Mirtazapina produc de asemenea tahicardie.

Rar, Fluoxetina produce bradicardie.

Triciclicele au efect antiaritmic.

- Imipramina este agent antiaritmic, echivalent chinidinei,
- Poate agrava blocul atrioverticular şi la doze toxice cauzează noi aritmii,
- E util în aritmia ventriculară,
- Edeme au fost raportate în tratamentul cu Amitriptilină şi Trazodonă.

Efecte asupra SNC

Ataxia, confuzia, deliriumul, tulburările de memorie, pot apare în tratamentul cu antidepresive. Efectele anticolinergice cauzează sau agravează pierderi de memorie, confuzie sau delirium.

Depersonalizarea, derealizarea

Acestea pot să apară, indicând creşterea anxietăţii de către antidepresive mai ales la cele sedative. E bine să se înceapă tratamentul cu doze mici, care vor fi crescute treptat.

Efectele extrapiramidale

Amoxapina poate produce akatisie, distonie, parkinsonism. IRS pot reduce dopamina striatală dar ea poate fi corectată adaugând agent dopaminergic (Bupropion, Pramipexole). IRS pot accentua akatisia şi parkinsonismul.

Sindromul neuroleptic malign a fost semnalat după tratament cu Amoxapină.

Cefaleea

Cefaleea este adesea simptom al depresiei. În plus, cefaleea şi migrena apar frecvent în general. Totuşi, uneori cefaleea este determinată de antidepresive. Efectul lor serotoninergic poate exarcerba migrena.

Anxietatea

Prin activarea zonei locus coeruleus, crescând acţiunea noradrenergică antidepresivele induc anxietatea. Ea poate fi asociată cu tremor şi palpitaţii.

Pentru înlăturarea anxietăţii:

- înaintea introducerii antidepresivului se introduce o benzodiazepină, cam 7 zile,
- se introduce apoi un antidepresiv în doză mică. Ea va fi crescută treptat,

- se instituie psihoterapie cognitivă asociată.

Tulburarea somnului

IRS induc insomnia, în special Fluoxetina, dar şi Bupropionul şi Venlafaxina. De aceea vom administra tratamentul dimineaţa.

Pentru insomnie se adaugă Trazodona seara, eventual o benzodiazepină doar 3-4 săptămâni, iar în depresii severe, Olanzapina, Quetiapina.

Mania indusă

Tratamentul antidepresiv induce agitaţie, tulburări de somn, iritabilitate sau chiar simptome psihotice, producând hipomania/mania. La fel, tratamentul cu lumină strălucitoare. Se pare că riscul de producere al maniei e mai mic cu IRS faţă de TCA. Trebuie să administrăm, la pacienţii cu tulburare bipolară, tratamentul antidepresiv combinat cu un stabilizator afectiv.

Tremorul, miocloniile

Acestea apar mai frecvent cu IRS sau Amoxapină. Miocloniile nocturne pot fi tratate cu agenţi dopaminergici (Bupropion) care trebuie administraţi seara devreme, pentru a nu produce insomnie.

Tulburările somnului

Antidepresivele acţionează asupra fazei REM a somnului. IRS, mai rar Nefazodona, Mirtazapina, Trimipramina, produc tulburări de somn.

Evitarea acestor tulburări se face administrând antidepresivul ziua, de preferat dimineaţa, divizând doza de antidepresiv în două prize.

Sedarea

Ea poate interveni în unele tratamente antidepresive cu: Trazodonă, Nefazodonă, Mirtazapină, Triciclicele. Se începe cu doze mici administrate seara; dozele vor fi crescute treptat, cu doze mici ce pot fi administrate şi ziua. Se poate dezvolta o sedare uşoara care e mai exprimată la începutul tratamentului. În cazul sedării mai accentuate se schimbă antidepresivul sau se tratează sedarea cu stimulante, Modafanil, Bupropion.

Convulsiile

Riscul producerii convulsiilor este crescut pentru pacienţii epileptici, cei post TCC, în cazul medicaţiei concomitente care scade nivelul pragului convulsivant, nivel seric crescut al medicamentului.

Frecvenţa convulsiilor e 0,2-0,4% cu antidepresive, producându-se mai ales la doze mari, terapeutice, astfel:

- la Bupropion > 456mg/zi,
- la Clomipramină >250mg/zi,
- la Maprotilină > 225mg/zi,
- la Amoxapină >600mg/zi.

Riscul de deces se poate produce la doze foarte mari de Amoxapină.

Ideaţia suicidară

Toate antidepresivele reduc riscul suicidar. Studii pe grupe mari de pacienţi nu au relevat intensificarea apariţiei ideilor suicidare.

S-au raportat prin studii asupra unui lot cu puţini pacienţi, trataţi cu Fluoxetină, creşterea ideaţiei suicidare. Ei aveau însă tulburări de personalitate şi akatisia îi disconforta.

Tinitusul

Este produs mai ales de Bupropion. Acesta trebuie administrat în doze fracţionate. Un antagonist D2 (Quetiapina) poate contracara tinitusul.

Influenţa antidepresivelor asupra cancerului

Cercetări asupra efectului antidepresivelor în carcinogeneză, dau rezultate contradictorii. (Sternbach, 2003)

Studii pe această temă, la animale, sunt prezentate mai jos:

- IMAO poate avea efect mutagen,
- Clomipramina potenţează efectul antileucemic al Vincristinei şi efectul antisarcom al Actinomycin D,
- Imipramina şi Clomipramina inhibă creşterea tumorilor,
- Fluoxetina şi Citalopramul reduc creşterea tumorilor GI. Serotonina stimulează diviziunea celulară,
- Amitriptilina şi Fluoxetina stimulează creşterea melanomului, tumorilor mamare şi fibrosarcomului la rozătoare,

- Alte studii indică neinfluenţarea proliferării carcinogenetice de către Fluoxetină,
- Unele studii prezintă rezultate contradictorii privitor la influenţarea dezvoltării cancerului de sân sau ovarian, la femeile tratate cu antidepresive triciclice.

Ginecomastia şi lactaţia

Acestea sunt cauzate de prolactinemia indusă de efectul antidopaminergic al antidepresivelor serotoninergice.

Se administrează agenţi dopaminergici: Bupropion sau agonişti dopaminici: Bromocriptina, Pramipexole.

Priapismul

Mai frecvent Tazodona produce, într-o incidenţă de 1/6000 priapism şi 1/10000 impotenţă. Priapism se produce uneori cu Clorpromazină, Tioridazin, antagonişti alfa adrenergici antihipertensivi.

Tratamentul trebuie făcut repede, cu agonişti adrenergici, pentru a preveni impotenţa permanentă:

- Neosinefrina 2mg în corpus cavenos, până la 6mg.,
- Metaraminol 10mg în corpus cavernos,
- Epinefrina în priapismul refractar.

Disfuncţiile sexuale

La depresivi, apare o impotenţă în contextul depresiei. Antidepresivele, acţionând asupra depresiei, treptat corectează impotenţa.

Antidepresivele care induc totuşi disfuncţia sexuală sunt IRS, Clomipramina, Venlafaxina. IRS induc impotenţa prin acţiunea serotoninergică a inhibitorului 2D6.

O evaluare a frecvenţei impotenţei după tipul antidepresivului a făcut-o intr-un studiu Clyton şi Colab (2002) constatând:

- IRS, Mirtazapina, Venlafaxina în procent de 36-43%,
- Nefazodona 28%,
- Bupropionul 22-25%.

Tipurile de disfuncţie constatate sunt: scăderea apetitului sexual, anorgasmia, descreşterea intensităţii orgasmului, disfuncţia erectilă.

Se procedează terapeutic prin diminuarea dozei de antidepresiv, eventual schimbarea acestuia sau adaosul medicaţiei dopaminergice.

Efecte oculare sau nazale

Pot apărea din cauza efectelor anticolinergice: tulburări de vedere, precipitarea glaucomului, fotofobia, congestia nazală, scăderea secreţiilor bronşice şi oculare.

Risc de cădere

Apare mai frecvent la vârstnici, mai ales demenţi sau femei sub tratament cu Nortriptilină, Sertralină. Riscul de cădere sub tratament cu antidepresive este similar cu cel sub diazepam.

Efecte gastrointestinale

Constipaţia este cauzată mai frecvent de efectul anticolinergic al triciclicelor. Uneori poate apare ileusul paralitic. E necesară ingestia unor cantităţi mari de apă; adesea este utilă lactuloza sau inhibitorii de colinesterază.

Diareea apare în 11-16% din cazuri cu IRS. Se indică schimbarea tratamentului (salicilat de bismut).

Uscarea gurii

Se datorează efectului anticolinergic mai ales în cazul triciclicelor dar şi a Trazodonei. Se indică ingestia de lichide, ţinerea lichidelor în cavitatea bucală, utilizarea inhibitorilor de colinesterază. Adesea apare glosita.

Hepatotoxicitatea

Este remarcată pentru toate antidepresivele.

Într-un studiu, Carvajal şi colaboratorii constată un risc de hepatotoxicitate de 1,28 la 100.000 persoane.

Greaţa

Este cauzată de creşterea transmisiei dopaminergice, cu acţiune asupra centrului vomei din creier. Apare mai frecvent la Bupropion. Toleranţa se dezvoltă după 2-4 săptămâni. Medicaţia se va ingera după masă.

Creşterea în greutate

Se produce în special cu antidepresive ce blochează H1 histamina: Amitriptilina, Clomipramina, Doxepinul, Trimipramina, Mirtazapina.

Dintre antidepresive, Paroxetina determină creşterea semnificativă în greutate (Fava, 2000, Stein, Versiani, Hair Kumar, 2002).

Creşterea în greutate nu se produce de obicei cu Nefazodonă, Venlafaxină.

Pierderea în greutate

Uneori apare pierderea în greutate cu Bupropion, Fluoxetin, alte IRS. Antidepresive neutre privind efectul asupra greutăţii ar fi: Desipramina, Nefazodona, Sertralina, Citalopramul.

Efecte asupra aparatului renal

Hiponatremia apare la pacienţii trataţi cu IRS. Astfel, într-un studiu asupra unui lot de pacienţi vârstnici trataţi cu IRS sau Venlafaxină, 39% au dezvoltat hiponatremie faţă de 10% pacienţi în lotul de control (Kyrbi, Harrigan, Ames 2002). Factori ce accentuează hiponatremia sunt boli medicale, diureticele, vârsta, sexul, naşterea recentă, folosirea concomitentă a diureticelor. Într-un alt studiu, pe un lot de 39.000 pacienţi trataţi doi ani cu IRS, hiponatremia a apărut la 76% din pacienţi, faţă de 49% din lotul de control.

Sindromul serotoninergic

Este cauzat de interacţiunea unui antidepresiv serotoninic cu un IMAO. Rar apare un sindrom serotoninergic când se administrează un singur antidepresiv.

Sindromul serotoninergic în formă medie, constă în apariţia următoarelor simptome; cefalee, greţuri, crampe abdominale, insomnii, tulburări de concentrare.

Sindromul sever include: confuzie, mioclonii, psihoză, febră, delirium, comă, cardiotoxicitate. În aceste cazuri se elimină combinaţia medicamentelor serotoninergice, se

administrează un antagonist $5HT_2$ (Trazodona, Cyproheptadina).

Reacţii alergice

Acestea pot surveni după oricare antidepresiv şi frecvent, reacţia alergică se datorează excipientelor şi mai rar substanţei active.

Pot apare: erupţii, prurit, dispneee, hepatită, poliartrită, fotosensibilitate. În aceste cazuri se opreşte antidepresivul şi se adaugă antihistaminice.

Transpiratiile

Hiperhidroza se produce la 7-12% din pacienţii trataţi cu triciclice, IRS, Venlafaxină, Bupropion, prin creşterea activităţii adrenergice. Corecţia se face prin administrarea blocanţilor β adrenergici: atenolul 25-50 mgr/zi sau antagonist α_1 adrenergic: Terazosin 1 mgr/zi.

5.17. Sarcina şi lactaţia

Teratogenia

Triciclicele nu s-au dovedit a creşte riscul malformaţiilor fetale.

Din cercetările asupra gravidelor tratate cu IRS, s-a constatat că nici acestea nu cresc riscul malformaţiilor.

Un studiu pe 139 copii născuţi din gravide tratate cu IRS în timpul sarcinii, incidenţa anomaliilor congenitale (1,4%) a fost similară cu cea din lotul comparativ al populaţiei generale (Hendrik şi colab., 2002). De asemenea, cercetările comparative asupra copiilor proveniţi din mame tratate cu

Fluoxetină în timpul sarcinii, arată că nu s-au produs malformaţii semnificative la aceştia (Chambers, Johnson, Dick, Felix, Jones, 1996). Studiile asupra Trazodonei luată în primul trimestru de sarcină arată lipsa efectului teratogen al acestui antidepresiv.

Un alt studiu asupra a 37.000 nou născuţi în perioada 01.01.1986 – 31.12.1998, a relevat (Simon, Cunningham, Davis, 2002) faptul că, din cei 209 copii expuşi la triciclice în perioada gestaţiei, ei nu au avut abateri privind vârsta gestaţiei, greutatea la naştere, circumferinţa craniană şi scorul Apgar, faţă de lotul comparativ. La fel, nici la vârsta de doi ani.

Copiii a căror mame au fost tratate cu IRS au prezentat prematuritate, mai frecvent, modificări ale greutăţii la naştere şi a scorului Apgar. Astfel:

- rata prematurităţii a fost de 10%,
- scorul Apgar a fost mic,
- n-au fost diferenţe QI, ale dezvoltării limbajului la 55 de copii, a căror mame au fost tratate cu Fluoxetină în perioada intrauterină, comparativ cu copii neexpuşi la acest tratament (Nulman şi colab., 1997).

Studii asupra unui grup de 31 de copii, cu vârsta între 6-40 de luni, proveniţi din mame tratate cu IRS în timpul sarcinii, comparativ cu un grup de copii proveniţi din mame care nu au fost tratate cu antidepresive, arată că dezvoltarea mentală a fost similară dar dezvoltarea psihomotorie a fost lentă (Casper şi colab., 2003).

Antidepresivele şi lactaţia

La lehuzele care sunt tratate cu antidepresive, concentraţia medicamentului în laptele matern este mare dar doza acestuia primită de nou născut este mică.

Într-un studiu comparativ asupra unui grup de mame care alăptau şi care erau tratate cu Citalopram 20-40 mgr/zi timp de două luni şi un grup de mame care alăptau şi nu erau în tratament, s-a constatat că nivelul Citalopramului şi al metaboliţilor lui în laptele matern, era de două sau trei ori mai crescut la mamele în tratament, dar concetraţia în serul copilului era foarte mică sau nedetectabilă (Heikkinen, Ekblad, Kero, Laine, 2002).

Într-un alt studiu privind nivelul Fluoxetinei în plasma copiilor mamelor în tratament cu acest antidepresiv, acesta era de 0,004 - 0,085% mgr/zi, deci extrem de mic (Suri şi colab., 2002).

Un studiu privind nivelul serotoninei la copiii a căror mame erau tratate cu Sertralină era cu 70-90% mai mic decât nivelul din laptele maternal, sau nedetectabil (Epperson şi colab., 2001).

Puţine studii s-au făcut în cazul triciclicelor dar s-a constatat, mai ales în cazul tratamentului cu Doxepin, depresie respiratorie sau retenţie urinară, la copil. În cazul tratamentului mamei cu IRS, la copil au apărut colici nocturne, sedare sau nelinişte psihomotorie.

În cazul necesităţii introducerii unui antidepresiv în lactaţie, vom ţine cont:

- să existe o supraveghere pediatrică,

- să folosim un singur antidepresiv la doza cea mai mică, de preferat antidepresive cu timp scurt de înjumătăţire,
- alăptarea se va face înaintea ingestiei medicamentului,
- să monitorizăm serul copilului cu vârsta sub 10 săptămâni,
- să nu se utilizeze benzodiazepine sau Doxepin,
- la nevoie se poate utiliza Litiul.

5.18. Sevrajul la antidepresive

Triciclicele şi Paroxetina pot produce, la întruperea bruscă a tratamentului, un rebound colinergic caracterizat prin crampe abdominale, greţuri, diaree, hipersalivaţie, cefalee, rinoree. Simptomele pot fi cupate prin reluarea în doză mică a antidepresivului sau adăugarea unui agent anticolinergic.

Depresia de rebound poate să apară rapid, odată cu sevrajul rapid al oricărui antidepresiv. Sevrajul apare mai frecvent la Paroxetină şi Venlafaxină. Depresia de rebound poate fi prevenită prin scăderea treptată a dozei de antidepresiv în decurs de câteva săptămâni. Diskinezia din sevraj poate fi stopată cu Amoxapină.

5.19. Toxicitatea şi supradoza

În suicid se recurge adesea la antidepresive într-un procent de 4-7%. Antidepresivele triciclice sunt mai periculoase. Într-un studiu privind decesele prin suicid în Anglia, Scoţia şi Wales, în perioada 1993-1999, antidepresivele prescrise (din milioane de cazuri) au fost:

- Desipramina în 201 cazuri (Buckley, McManus 2002),
- Amoxapina 94,
- Amitriptilina 38,
- Litium 37,
- Venlafaxina 34,
- Imipramina 33,
- Fluoxetina 18.

La supradoze de triciclice, în servicii de toxicologie, 256 pacienţi au sfârşit după o perioada de suferinţă – necesitând intubaţie prelungită, cu o incidenţă frecventă a convulsiilor, frecvent prelungirea intervalului QRS pe EKG (Graudins, Dowset, Liddle, 2002).

Precauţiile în administrarea antidepresivelor

Atenţie sporită în administrarea triciclicelor la pacienţii cu infarct miocardic recent pacienţii cu glaucom, hipersensibilitate la triciclice. Adăugarea IMAO la triciclice se va face după încercarea adăugării Imipraminei sau Clomipraminei. Atenţie la combinarea IRS, Duloxetinei, Bupropionului sau Venalfaxinei cu IMAO.

5.20. Informaţii pentru pacienţi şi familie privind tratamentul cu antidepresive

Pacienţii trebuie să înţeleagă că:
- nu vor fi dependenţi de antidepresive,
- li se va explica faptul că nu vor fi dependenţi de medicul care îi tratează,

- deoarece, pentru a fi eficient antidepresivul, este absolut necesar ca durata tratamentului să fie de minim trei luni, pacientul trebuie să fie informat că medicamentul necesită "timp de lucru" pentru a avea efect şi că este absolut necesară continuitatea tratamentului, respectând dozele indicate zilnic,

- antidepresivele pot fi ingerate cu sau fără alimente, fapt ce trebuie să îl ştie pacienţii. Absorbţia Trazodonei este crescută de alimente dar nivelul plasmatic al medicamentului este mai scăzut, apărând mai târziu.

Sertralina se absoarbe cu 25% mai mult ingerată cu alimente, fapt de care se va ţine cont atunci când recomandăm dozele zilnice.

Triciclicele pot fi luate într-o singură doză seara; astfel, pot fi eficiente iar efectele secundare vor fi mai slab percepute.

Dacă pacientul nu va lua una din doze, va continua tratamentul cu celelalte doze, fără a dubla doza.

Dacă episodul depresiv nu este psihotic, nu este asociat cu idei sau tentative suicidare, tratamentul poate fi întrerupt după 2-3 luni.

Întreruperea mai rapidă a antidepresivelor poate produce reapariţia depresiei şi simptomelor de sevraj ale antidepresivului.

Medicul trebuie înştiinţat despre întreruperea antidepresivului şi îl va reintroduce în mod treptat.

Dacă apar decompensări depresive repetate în tulburările afective unipolare, se va continua tratamentul antidepresiv în formă continuă. Astfel, episoadele depresive

reapar în doar 20% din cazuri faţă de 90% recăderi, la cazurile care nu se tratează cu antidepresive decât periodic (Steven L., Duboosky M.D., 2004).

Asocieri medicamentoase în formele rezistente. Polimedicaţia raţională.

Psihofarmacologii sunt solicitaţi tot mai mult pentru a pune la punct noi tratamente farmacologice pentru pacienţii care nu răspund tratamentelor anterioare.

Linia de conduită terapeutică ar trebui să urmeze următorul algoritm:

- se instituie un tratament cu unul dintre antidepresive, dintr-o clasă de antidepresive, în monoterapie.
- se adaugă încă un antidepresiv din altă clasă de antidepresive, pentru a creşte efectul antidepresiv.

Se utilizează pentru creşterea efectului antidepresiv, trei produse: Litiul, hormonii tiroidieni şi Buspirona.

Litiul exacerbează efectul antidepresiv, acţionând sinergic asupra sistemelor secund mesagere. Studii recente arată că Litiul adăugat antidepresivului de prima intenţie terapeutică, dă rezultate bune. Se prescrie mai ales în tulburările bipolare. În acestea, timoregulatoarele sunt medicamente de primă intenţie în timp ce antidepresivele sunt prescrise pentru a amplifica efectul antidepresiv insuficient.

Hormonii tirodieni. S-a observat de mult că tratamentele hormonale ale hipotiroidismului cu hormoni de substituţie ameliorează depresia. S-a constatat că un tratament de suplimentare hormonală la pacienţii depresivi, exarcerbează efectul antidepresiv de primă intenţie. Se pot administra hormonii tiroidieni la pacienţii bipolari, rezistenţi la timoregulatoare, mai ales cei cu decompensări frecvente.

Buspirona. Agonist parţial serotoninergic, utilizat anterior în anxietatea generalizată, este utilizat în prezent adjuvant în depresiile rezistente mai ales în America de Nord. Buspirona nu depinde de nivelul serotoninei, căci ea acţionează direct asupra receptorilor 5HT1A. Buspirona poate declanşa direct procesul de desensibilizare. Iniţial ea încetineşte influxul neuronal, ceea ce permite neuronului să se reîncarce cu serotonină. Deci este o sinergie în acţiune a Buspironei cu IRS.

Estrogenii şi hormonii sexuali. O alternativă este combinarea unui antidepresiv de primă intenţie, în special IRS, cu un tratament estrogenic substitutive, la femei în premenopauză sau menopauză, care nu răspund la monoterapie antidepresivă. Din păcate sunt puţine studii controlate care să permită recomandarea unei asemenea strategii.

Asocierea depresiei cu insomnie/anxietate. Insomnia şi depresia sunt asociate aproape întotdeauna,

ceea ce impune asocierea unui hipnotic cu acţiune scurtă (Zolpidem, Zopiclone). O benzodiazepină hipnotică de tip Triazolam sau Temazepam, se poate dovedi utilă. Pentru anxietatea din timpul zilei se impune adăugarea unui anxiolitic ca Alprazolamul sau Clonazepamul. Asocierea sedativelor, hipnoticelor şi anxioliticelor trebuie să fie cât mai scurtă.

Asocieri medicamentoase în tulburările bipolare. În aceste tulburări introducem Litiu sau Acid Valproic, un neuroleptic atipic şi un anticonvulsivant timoregulator. O situaţie curent întâlnită este decompensarea acută maniacală în care se prescrie un timoregulator şi un neuroleptic atipic (duo atipic). Pacienţii agitaţi necesită şi o benzodiazepină sedativă sau pacienţii foarte agitaţi, necesită neuroleptice sedative asociate cu o benzodiazepină.

Tratamentul de întreţinere se face cu asocierea a două timoregulatoare şi un timoregulator asociat cu un neuroleptic atipic. Dacă pacientul continuă să aibă decompensări depresive se adaugă şi un antidepresiv. Antidepresivul trebuie adăugat cu prudenţă, pentru a nu produce o decompensare maniacală sau mixtă.

În caz de eşec al tratamentului timoregulator de primă intenţie şi a neurolepticului atipic, administrăm un anticonvulsivant în monoterapie: Carbamazepină, Gabapentin, Lamotrigina sau Topiramate.

Terapia de întreţinere în tulburările bipolare suferă modificări rapide. Litiul era tratamentul de întreţinere, adesea asociat unui antidepresiv, la pacienţii cu episoade

depresive care nu au răspuns la tratamentul cu Litiul neasociat.

Se pare că Acidul Valproic este considerat un excelent tratament de primă intenţie alături de Litiu, cu toate că acesta din urmă era preferat în anii trecuţi.

Neuropeticele atipice sunt în mod clar medicamente pentru a doua intenţie, în tratamentul de întreţinere al tulburării bipolare.

Privitor la antidepresive, ele pot fi asociate timoregulatoarelor, cu atenţie pentru a nu se produce decompensări maniacale sau mixte.

Antidepresivele vor fi introduse cu mare atenţie, în doze mici, doar dacă este absolut necesar şi dacă s-a realizat o stabilitate timică bună, cu ajutorul timoregulatorului, neurolepticului atipic sau a ambelor. Timoregulatorul şi neurolepticul atipic şi-au demonstrat utilitatea în faza depresivă a tulburărilor bipolare, suprinzând la multe cazuri necesitatea introducerii antidepresivului. Antidepresivele rămân deci de ultimă intenţie terapeutică, după Litiu, anticonvulsivante şi neurolepticele atipice, în tulburările bipolare.

Este o strategie de "economie" privind antidepresivele în tulburările bipolare.

Asocierile medicamentoase în tratamentul de întreţinere al tulburării bipolare pot include următoarele alternative:

- două timoregulatoare,
- un timoregulator + un neuroleptic atipic,
- un timoregulator + un neuroleptic atipic + o benzodiazepină,

- un timoregulator + hormoni tiroidieni,
- un timoregulator şi/sau un neuroleptic atipic + un antidepresiv.

Asocierea a două antidepresive. Cazurile rezistente la tratamentul antidepresiv sunt frecvente. Principiul asocierii a două antidepresive se bazează pe mai mulţi factori. Unul dintre ele se bazează pe sinergia farmacologică şi moleculară care creşte neurotransmisia monoaminergică. Ideea utilizării concomitente a mai multor mecanisme farmacologice în cazurile dificile, rezistente la o medicaţie de primă intenţie, este binecunoscută în medicină, precum tratamentul infecţiilor bacteriene rezistente, a virusurilor imunodeficienţei umane, a cancerului sau a hipertensiunii arteriale rezistente.

Diagnosticul rezistenţei la antidepresive nu se face uşor. Înainte de a diagnostica rezistenţa în mod real, vom face o anamneză atentă a antidepresivelor utilizate, a dozelor şi duratei tratamentului, care pot fi insuficiente. Apoi, trebuie departajată depresia unipolară de cea bipolară căci, un pacient aparent unipolar care se agită, poate fi în fond un bipolar. În aceasta situaţie, administrarea antidepresivului conduce la manie. În acest caz, oprim administrarea antidepresivului şi introducem timoregulatoare şi neuroleptice atipice, înaintea precipitării episodului maniacal.

Asocierea a două antidepresive înseamnă asocierea a două mecanisme de acţiune, o sinergie farmacologică a efectelor antidepresive.

Este interesant şi faptul că amestecul efectelor secundare ale celor două medicamente, conduce paradoxal la o toleranţă mai bună a acestora, prin anularea reciprocă a efectelor secundare.

Un alt principiu care trebuie luat în considerare este acela că două acţiuni farmacologice independente pot fi sinergice, precum este sinergia dintre inhibitorii recaptării serotoninei şi antagoniştii serotoninei sau cea a noradrenalinei şi dopaminei sau serotoninei şi noradrenalinei.

Exemple de asocieri între inhibitorii recaptării serotoninei şi antagoniştii serotoninergici, sunt redate mai jos:

- IRS +Mirtazapina,
- IRS + Trazodona,
- IRS/doza mică + Venlafaxina + Nefazodona,
- IRS în doză mică + Trazodona/Nefazodona,
- IRS Venlafaxina + neuroleptic atipic.

O altă sinergie terapeutică este cea dintre serotonina şi noradrenalina.

Exemple: Mirtazapina + IRN (Reboxetina este mai bine tolerată).

Stimularea neurotransmisiei serotonergice este eficace nu doar în depresii, ci şi în tulburările obsesiv compulsive, tulburarea de panică, fobia socială, stresul posttraumatic.

Asocierea IRS cu Trazodona. Aceasta din urmă ameliorează insomnia, permite utilizarea dozelor mari de IRS crescându-le eficacitatea. S-a observat că depresia

nonpsihotică fără răspuns terapeutic la IRS, poate răspunde la un neuroleptic atipic.

Creşterea neurotransmisiei noradrenergice este utilă nu numai în depresii, dar şi la cei ce se plâng de astenie, apatie, lentoare cognitivă.

Un exemplu ar fi Reboxetina, inhibitor al recaptării noradrenalinei, asociată cu un inhibitor neselectiv ca Desipramina şi cu Bupropionul, cu efect atât noradrenergic cât şi dopaminergic.

O strategie de exacerbare sinergică serotoninergică şi noradrenergică, poate fi utilă în depresii.

Exemple de combinaţii terapeutice ale Venlafaxinei în doză mare cu:

- Mirtazapina,
- IRN,
- IRND,
- stimulante ,
- Nefazodona.

Exemple ale combinării Mirtazapinei:

- IRS,
- IRN,
- IRND,
- stimulante.

Exemple ale combinării IRS:

- IRN,
- IRND,
- stimulante,
- Nefazodona/Trazodona.

6. TRATAMENTUL ELECTROCONVULSIVANT (TEC)

Indicaţiile TEC:

- Mania,
- Depresia bipolar,
- Catatonia,
- Schizofrenia,
- Delirium,
- Pacienţii care nu suportă antidepresivele.
- Răspuns bun la TEC al pacientului, în procent de 90%, dacă n-a avut antidepresiv adecvat, şi de 50%, la pacienţii care au făcut tratament cu două sau mai multe antidepresive.

Medicaţia ineficientă înainte de TEC nu este nici ulterior eficientă. Medicaţia puţin tolerată înainte de TEC, poate fi mai bine tolerată pe urmă.

TEC se administrează de două – trei ori pe săptămână, până când pacientul se ameliorează, adică opt-zece şedinţe.

Durata minimă a convulsiilor trebuie să fie de 20-30 secunde.

Dacă apar modificări EEG peste 180 secunde, asociate cu confuzie excesivă, tratamentul trebuie întrerupt.

A nu se efectua TEC după ce depresia a fost remisă.

Două săptămâni de TEC, scade nivelul cognitiv, dar are eficienţă asupra depresiei sau altor simptome (Lerer 1995).

TEC unilateral (RUL – ECT, right sided unilateral) este mai bine tolerat decât cel bilateral.

Electroşocul unilateral este mai eficient decât cel bilateral, dacă intensitatea stimulului este de şase ori mai mare faţă de pragul epileptogen (Sackeim, Prudic, Devanan, 2000).

Un studiu privind electroşocul unilateral a constatat că o doză mare a stimulării (peste 195-378 mC) este mult mai eficientă (Abrams, 2002).

Efectele secundare adverse sunt mult mai frecvente la stimulări de intensitate mare.

Aplicat corect, TEC bifrontal produce mai puţine efecte secundare cognitive (Abrams, 2002). Aplicarea bifrontală a TEC, cu efect slab asupra cortexului temporal, aduce efecte colaterale diminuate asupra sferei cognitive.

Aplicarea TEC la 213 pacienţi cu sindroame extrapiramidale, a pus în evidenţă următoarele: (Kennedy, Mittal, O`Iile 2003):

- un răspuns pozitiv în boala Parkinson,
- răspunsul nu depinde de administrarea L-dopa,
- este posibil ca TEC să crească transmisia dopaminergică,
- TEC poate ameliora Parkinsonism-ul indus,
- TEC poate fi eficient în boala Parkinson refractară (Andrade Kurinji 2002),
- TEC poate constitui o altenativă la terapia chirurgicală a bolii Parkinson, la pacienţii care au răspuns la TEC.
- riscul afectării cognitive poate fi crescut.

Efectele secundare cele mai frecvente sunt confuzia şi pierderea memoriei.

- poate apare amnezia antero retrogradă,
- confuzia este accentuată puţine ore după tratament,
- uneori apare pierderea memoriei autobiografice,
- nu s-au evidenţiat leziuni neuronale imagistic sau modificări biochimice, după TEC.

În cazul administrării relaxantelor musculare pentru prevenirea convulsiilor se poate da Succinylcolina 0,4 - 0,7 mg/kg, cu unu – două minute înainte de electroşoc. Trebuie supravegheat nivelul potasiului care poate creşte, mai ales la pacienţii cu afecţiuni musculare. De asemenea, se poate produce depresie respiratorie la cei ce folosesc inhibitori de colinesterază. Se poate folosi Mivacurium sau Suxametonium la aceşti pacienţi. Se pot folosi betablocante pentru prevenirea hipertensiunii şi tahicardiei.

Riscul este agravarea stimulării vagale, urmată de bradicardie şi hipotensiune.

Nitroglicerina pare a fi mai eficientă decât medicaţia β blocantă, în caz de hipertensiune.

Medicamente care cresc pragul convulsivant şi reduc eficacitatea TEC:

- anticonvulsivantele,
- benzodiazepinele,
- barbituricele,
- lidocaina,
- dozele mari de β blocante.

Medicamente care prelungesc convulsiile:

- ketamina,
- teofilina,
- cafeina,

- clozapina,
- unele antidepresive (Bupropion, Maprotilina, Amoxapina, Clomipramina).

Neurolepticele pot să potenţeze TEC. Fenotiazinele scad pragul convulsivant.

Litiul prelungeşte acţiunea Succinylcolinei, crescând confuzia după TEC şi neurotoxicitatea, dar şi pentru că creşte nivelul litemiei în creier, în timpul crizei convulsive.

Antidepresivele nu potenţează efectul TEC.

Anticonvulsivantele şi benzodiazepinele pot descreşte eficienţa TEC.

Medicamentele stimulante ale SNC pot prelungi convulsiile şi cresc riscul disritmiilor cardiace.

7. STIMULAREA MAGNETICĂ REPETITIVĂ TRANSCRANIANĂ (SMRT)

Câmpul magnetic penetrează scalpul şi craniul neatenuat deoarece aceste ţesuturi nu au conductivitate astfel încât, depolarizarea ţesutului neural se face perpendicular pe acesta. Nu este sigur însă dacă acest mecanism stă la baza acestei terapii.

Metoda terapeutică influenţează astfel:

- stimulează eliberarea dopaminei la nivel subcortical,
- influenţează circuitul frontal limbic, afectat în depresii,
- acţionează asupra axei hipotalamo hipofizare, stimulând adrenalina.

Stimularea magnetică joasă (1Hz) scade excitabilitatea corticală, fluxul sangvin regional şi propagarea inhibiţiei către alte arii, în timp ce stimularea înaltă (mai mare de 10 Hz), creşte amplitudinea potenţialelor evocate motorii (Gershon, Dannon, Grunhaus, 2003).

Pacienţii cu depresie care răspund bine la una din frecvenţe, răspund mai puţin la altele. Dacă depresia este asociată cu hipofuncţia relativă a lobului frontal stâng, stimulii excitatori la acest nivel sau inhibitori pe lobul drept trebuie folosiţi pentru diminuarea depresiei. La pacienţii cu lateralizare inversă, aplicarea stimulării sau inhibiţiei pe lobii frontali va fi şi ea inversă.

În general, dozarea intensităţii magnetice va fi apropiată de pragul motor dar dimensionarea acesteia trebuie făcută electromagnetic sau prin observaţie vizuală.

Cele mai bune rezultate privind ameliorarea depresiilor, cu utilizarea unor frecvenţe înalte a fost prin stimularea prefrontală stângă (Gershon et all, 2003).

Este totuşi dificil să fixăm electrodul în mod precis în dreptul cortexului dorsolateral prefrontal, fără a utiliza MRI.

Cercetările comparative ale eficienţei TEC şi ale Stimulării Magnetice Repetitive indică superioritatea rezultatelor în depresiile psihotice cu TEC şi egală a celor două metode, în depresiile nonpsihotice. (Grunhaus, Dolberg, Polak, Dannon, 2002).

Totuşi, o metaanaliză a acţiunii SMRT arată, eficienţa acesteia în depresiile majore (Kozel George, 2002).

Patru studii comparative ale eficienţei TEC cu SMRT pe cortexul prefrontal stâng indică ameliorări cu 45-69% cu SMRT şi 56-80% cu TEC.

După Gelson şi colab., pentru o corectă administrare este necesar ca:

- tratamentul să dureze mai mult de zece zile,
- administrarea pulsului de câmp magnetic să fie 100-110%, faţă de cel al pragului motor,
- pulsul magnetic maxim poate ajunge la 1200-1600/zi.

Într-un studiu pe şase luni, privitor la recidivele depresiei la pacienţii trataţi cu TEC sau SMRT, cu tratament medicamentos de întreţinere, ele au avut o rată similară de circa 20% (Dannon, Dolberg Schreiber, 2002).

Nu sunt numeroase cercetările privind eficienţa SMRT în tulburarea bipolară dar câteva cercetări sugerează că ar putea fi eficiente.

Astfel, episodul maniacal a fost tratat cu SMRT, fiind eficient, la frecvenţe înalte pe cortexul frontal drept. Pe de altă parte, SMRT a indus mania la câţiva pacienţi.

Un studiu pe 23 pacienţi cu depresie bipolară I şi II, au constatat lipsa ameliorării după două săptămâni de aplicare SMRT, în zona prefrontală corticală stângă. (Nahas, Kozel, Li, Anderson, George, 2003).

În alt studiu, 25 de pacienţi spitalizaţi cu episod maniacal, nu s-au ameliorat prin stimularea prefrontală dreaptă SMRT (Kapstam, Yaroslavsky, Applebaum, Belmaker, Grisaru, 2003).

O cercetare cu pulsaţii mici SMRT de un Hz, timp de 15 minute reduce activitatea creierului în zona direct stimulată şi în ariile conexe.

În timpul halucinaţiilor auditive, aria temporoparietală stângă este activată. 24 de pacienţi cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă şi cu medicaţie la care halucinaţiile erau rezistente, au primit timp de nouă zile SMRT de un Hz, pentru 8-16 minute, pe cortexul temporoparietal stâng, la 90% din pragul motor (Hoffman şi colab., 2003). Reducerea frecvenţei şi severităţii halucinaţiilor era semnificativă şi ameliorarea s-a menţinut 15 săptămâni, la 52% din pacienţi.

Efectele adverse ale SMRT

Acestea sunt: cefalee, crize epileptice, iar riscul de epilepsie a fost mai mare la cei cu istorie de epilepsie.

Pacienţii cu implanturi metalice sau electronice nu trebuie să primească SMRT, deorece se pot produce sângerări.

Crize epileptice induse prin stimulare magnetică

Deoarece câmpul magnetic trece neîmpiedicat prin ţesuturi, stimulul poate fi focalizat astfel ca să fie redusă implicarea suprafaţei medial temporale care este responsabilă de efectele secundare ale TEC. Se utilizează anestezia generală şi medicaţia miorelaxantă. Sunt studii insuficiente legate de eficacitatea crizelor convulsive provocate prin stimulare magnetică dar faţă de TEC, ele sunt mai puţin ample, cu slabe efecte asupra cogniţiei (Lisanby, 2002).

8. LUMINA ARTIFICIALĂ

Este utilă în tulburările afective legate de sezon.

Utilă în exacerbările sezonale ale depresiilor cronice.

Uneori este utilă în depresiile bipolare.

Intensitatea minimă eficientă este de 2500 lux.

Intensitatea de 10.000 lux necesită o durată scurtă de expunere (doar 30 de secunde față de două ore).

Se începe prin administrarea luminii dimineața, mai ales la pacienții care adorm târziu.

Răspunsul apare la trei-cinci zile de la începerea tratamentului.

Dacă se începe tratamentul cu lumină când ziua este scurtă (septembrie) și se continuă când ziua devine lungă (aprilie), se pot preveni recidivele depresiei din timpul iernii.

Utilizarea luminii strălucitoare artificiale în tratamentul modificării fazelor somnului

Efectul cel mai important este prin aplicarea luminii dimineața.

Hipnoticele pot induce somnul dar nu modifică momentul trezirii.

Cea mai bună indicație este asupra ciclului de trezire al somnului prin expunerea, dimineața, la lumina artificială.

Influențarea fazelor somnului se face cu lumină strălucitoare dimineața, aplicată treptat mai târziu.

Pacienții care lucrează noaptea și dorm ziua, nu pot să-și modifice somnul pe acestă scară. Expunerea la lumina

strălucitoare la trezire, înainte de a pleca la muncă, poate determina un ritm alert activității.

Utilizarea luminii artificiale strălucitoare la demenți

În demențe apare agitația și confuzia nocturnă și somnolența diurnă. Aplicarea luminii artificiale strălucitoare le diminuează, inducând somnolența nocturnă.

9. STIMULAREA NERVULUI VAG (SNV)

Aceasta a fost utilizată în tratamentul epilepsiei refractare pe 13.000 pacienţi. Reducerea medie a frecvenţei crizelor epileptice prin practicarea 3-12 luni a stimulării nervului vag este 34-45% (Schacter, 2002). Mecanismul de acţiune în epilepsie este necunoscut. Se ştie că nervul vag are conexiuni cu regiuni corticale şi limbice. Studii privind acţiunea SNV asupra pacienţilor cu depresie refractară unipolară şi bipolară, comparativ cu pacienţi trataţi medicamentos şi cu TEC (Rush şi colab., 2000), arată că 40% dintre pacienţi au răspuns la stimularea vagală, instituită timp de zece săptămâni. Un alt studiu, pe 59 de pacienţi cu episoade depresive majore refractare, cărora li s-a aplicat SNV o perioadă de zece săptămâni, au răspuns în procent de 34% la acest tratament (Sackeim, 2001). Totuşi, un studiu dublu orb constată că SNV nu este mai utilă în depresiile majore, faţă de tratamentul placebo (Carpenter, Friehs, Price, 2003).

10. PRIVAREA DE SOMN

Privarea de somn produce îmbunătăţirea depresiei a doua zi. Beneficii similare se obţin prin privarea de somn întreaga noapte sau doar în a doua jumătate a nopţii. Depresia revine în cazul revenirii la somn.

11. TEORIA COGNITIVĂ ÎN DEPRESII (COTTRAUX)

G. Kelly (1956) a formulat o teorie a personalităţii aplicată în studiul psihologic al depresiei. În centrul teoriei sale, el plasează capacitatea extraordinară a omului de a conferi sensuri evenimentelor. El sesizează relaţia comparativă între două lucruri,în dimensiuni bipolare de „bun – rău", „pozitiv – negativ". Aceste dimensiuni se modifică la depresivi, spre o viziune fatalistă a persoanei lor sau a vieţii.

11.1. Despre interviul psihiatric în depresii

Depresia este un proces evolutiv constant. Acest proces devine o modalitate de a exista. Ea este unică pentru fiecare individ după cum diferă dificultăţile vieţii particulare fiecăruia. Pe de altă parte există numeroase similitudini de manifestare ale bolii.

Deci, depresia se manifestă în interviu pe două paliere: unul străin, legat de diversitatea situaţională, de viaţă, a pacientului şi unul familial de recunoaştere a simptomelor ei, ceea ce înseamnă că depresia are mai multe niveluri de înţelegere.

Abia când pacientul simte din discuţie calea înţelegerii drumului către diagnostic, ajutorul medicului începe să fie acceptat, fie în modelul psihoterapiei, fie al medicaţiei.

Culegerea datelor interviului trebuie să fie corectă, să nu „uităm" nici un aspect anamnestic, căci în decizia atitudinii terapeutice ne întoarcem adesea la interviu.

Arta diagnosticului rămâne ca pivot în primul interviu. El sugerează deja primele modalităţi terapeutice.

Diagnosticul este un proces de elaborare care trebuie din când în când reevaluat prin reexaminare.

Întrebăm pacientul dacă a mai fost diagnosticat, care este acest diagnostic şi dacă el crede că diagnosticul a fost corect. Răspunsul la această întrebare evaluează imaginea de sine, nivelul intelectual şi eticheta anterioară de diagnostic.

11.2. Tratamentul informaţiei în depresii

Cognitiv, interpretările experienţei vieţii devin lugubre, în depresii. Este vorba de o eroare logică în structura cognitivă a gândirii. Evenimentele stresante ale vieţii pot genera gândirea negativă (doliul, eşecurile, supărările, etc.).

În tratamentul informaţiei, trei variabile interne intervin între stimul şi răspuns: schema cognitivă, procesul cognitiv şi evenimentul cognitiv (I.M. Blackburn, J. Cottraux).

Schema cognitivă este definită ca reprezentarea nespecifică dar organizată a experienţei prealabile care facilitează rapelul mnezic şi care antrenează noi construcţii mentale. După Back şi Emery (1985), schema cognitivă a depresivului este depresiogenă, conduce către o existenţă depresivă şi un comportament psihomotor lent. După aceşti autori, afectele depresive sunt secundare sensului conferit de schema cognitivă experienţelor individuale. Subiecţii

sunt mai puţin influenţaţi de evenimentele în sine cât de interpretarea acestora, după modelul:

eveniment → schemă → afect

11.2.1. Schema cognitivă

Schema cognitivă, în depresii, are câteva caracteristici:

- produce o gândire imperativă, dihotomică, de „tot sau nimic". Deformează percepţia stimulilor şi gândirea însăşi, în sensul satisfacerii acestui model cognitiv. Unii consideră că acesta este achiziţionat în copilărie, fiind indus de către părinţii prea severi, de pierderi ale fiinţelor apropiate sau separări;
- este stocată în memoria de lungă durată într-o modalitate organizată (Bower, 1997) conţinând teorii şi informaţii despre sine şi despre lumea înconjurătoare;
- schema cognitivă este inconştientă şi funcţionează în model automat, fără a putea fi controlată voluntar. Evenimentele sunt prelucrate automat, într-un model interpretative, conţinut în schema cognitivă.
- schema este achiziţionată cu mult timp în urmă dar rămâne latentă şi inactivă o lungă perioadă de timp. Stimulii exteriori specifici, la un moment dat o declanşează (Back, 1984);
- schema cognitivă constituie modalitatea prin care trecutul afectează viitorul (Neisser, 1976);
- schemele tratează eficace şi rapid informaţia. Ele sunt modalitaea prin care trecutul afectează viitorul. Informaţii

similare pot declanşa exprimarea schemelor stabile şi dificil de modificat.

Schemele cognitive sunt structuri cognitive profunde. Ele tratează rapid şi eficient informaţia. Dacă sunt stimulate în mod repetitiv de aceeaşi informaţie, ele devin din ce în ce mai stabile şi greu de modificat. Prin comparaţie cu structura unui calculator, ele fac parte din "hardware".

11.2.2. Procesul cognitiv

Schemele fac parte din structurile cognitive profunde. Ele trebuie „traduse" în structurile de suprafaţă, evenimentele. Structurile profunde corespund sistemelor de semnificaţie care susţin autoverbalizarea, gândurile şi imaginile mentale pe care subiectul le poate observa focalizându-şi atenţia. Structurile de suprafaţă reprezintă ceea ce spunem, gândim şi imaginăm.

Între structurile profunde şi cele superficiale legătura se stabileşte prin procesul cognitiv, comparat cu „software" al calculatorului.

Conform psihologiei cognitive, caracteristicile procesului cognitiv sunt asimilarea, acomodarea şi euristica (Piaget, 1964).

Asimilarea reprezintă reţinerea informaţiilor trecute în mod obligatoriu prin modelul schemei. Este deci o mişcare de la exterior spre interior.

Invers, acomodarea este modificarea schemei, pentru a o face adaptată realităţii exterioare, căreia subiectul se va adapta.

În esenţă, ceea ce percepem trecem prin filtrul schemei cognitive proprii printr-o mişcare egocentrică, relaxată apoi prin procesul de acomodare adică adaptarea la realitatea exterioară. Jocul celor două procese, asimilarea şi adaptarea, contribuie la construcţia realului şi la dezvoltarea gândirii logice. Psihologia cognitivistă consideră că procesul asimilării rămâne cel mai puternic. El este mecanismul central de tratament al informaţiei în depresii. Mecanismul autocentric este esenţial în depresii, constând în adaptarea evenimentelor unui schematism negativ, în locul modificării schemei la realitate.

11.2.3. Euristica cognitivă

Ea constă în judecarea rapidă a evenimentelor în condiţii de incertitudine. Autorii Tversky şi Kahneman (1974) afirmă că psihismul uman are un sistem mediocru de tratament al informaţiei, fiind pus în situaţia de a face predicţii în condiţii de incertitudine. Judecăţile rapide fac apel la intuiţie şi nu la logică, scurtcircuitând logica discursivă şi confruntarea gândirii cu realitatea, cât şi tratamentul algoritmic, pas cu pas, al gândirii.

La depresivi se pare că, euristica estimării valorii de incertitudine se face după valori deja cunoscute de către subiect, deşi total neadaptate situaţiei prezente. Euristica depresivilor se evidenţiază în subestimarea performanţelor lor reale, devalorizarea lor. Schema lor cognitivă codifică doar informaţii negative, punctul lor de valorizare va fi întotdeauna (jos) scăzut. La persoanele eutimice schema

cognitivă conţine informaţii ce conduc la autovalorizare şi aprecierea performaţelor.

Euristica constă în procese înnăscute, automate şi inconştiente. La depresivi acestea scurtcircuitează interferenţele logice.

11.2.4. Distorsiunea cognitivă

S-a constatat la depresivi apariţia unor erori logice. Ele sunt concluzii greşite care au la bază informaţii inadecvate sau improprii, răspunsuri stereotipe la situaţii diverse:

- plecând de la un postulat de bază, care de obicei este acela că pacientul este inadecvat situaţiei, indiferent de aceasta;
- pacientul se centrează asupra unui detaliu fără a ţine cont de context şi neluând în considerare situaţia global, pe care pare că n-o înregistrează;
- plecând de la un singur incident de obicei neplăcut, va extinde conţinutul negativ al experienţei la toate evenimentele trăite;
- atribuie o mare importanţă eşecurilor şi evenimentelor negative şi devalorizează reuşitele şi bucuriile;
- supraestimează relaţia cu evenimentele defavorabile. Tot ceea ce este legat de vulnerabilitatea individuală, eşec, incapacitate, agresivitate sau indiferenţa celorlalţi, sunt conectate automat de persoana depresivă;

- un singur eveniment negativ sau incident va fi extins asupra tuturor situaţiilor prin care trece pacientul. Un eşec profesional devine eşecul iremediabil al viitorului;
- pacientul devalorizează orice realizări sau situaţii fericite dar atribuie o valoare foarte mare eşecurilor sau evenimentelor negative.

11.2.5. Evenimente cognitive

Ele rezultă din tratamentul informaţiei prin schema cognitivă şi procesul cognitiv. Sunt de fapt monologuri interioare, dialoguri interne, gânduri, imagini mentale.

Autoverbalizarea autodepreciativă este reprezentarea devalorizată a corpului, sentimentelor, persoanei în sine, considerând toate aspectele vieţii un eşec total.

Beck şi colab. (1979) consideră că cogniţia negativă se manifestă printr-o gândire automată, ce nu se supune voinţei. Ea este incontrolabilă, persistând asupra unor teme pesimiste, de disperare, de autodepreciere.

Gândirea dihotomică

Subiecţii abordează alternativa "tot sau nimic" sub un imperativ categoric. Nu există alternative de mijloc. Depresivul nu poate modifica scopul existenţei în funcţie de circumstanţe. Chiar când are o reuşită, n-o percepe în mod pozitiv. Totul este interpretat spre devalorizare de sine.

Ellis şi Karen Horney vorbesc despre rolul autoinjecţiei automatice în comportamentul depresivilor, o regulă

implicată în conduită. Ele apar în depresii ca rigide, inflexibile, provenind de la nivel inconştient.

Atribuţiunea

Poate fi definită ca interpretarea făcută cauzalităţii evenimentelor exterioare şi comportamentului individual. Când legăturile de cauzalitate sunt incerte, se vor elabora explicaţii. Ele pot fi în afara oricărei logici. Fac parte din schema cognitivă.

Interpretarea cauzalităţii evenimentelor la depresivi, după Abramson, Seligman şi Teasdale (1978) este internală, globală şi stabilă:

- îşi atribuie tot eşecul (internalitatea),
- eşecul este definitiv (stabilitatea),
- se extinde asupra întregii existenţe (globalitatea).

Este invers la eutimici.

Depresivul:

- nu se poate ajuta,
- este autocritic, se blamează,
- îi scade stima de sine,
- are o structurare cognitivă organizată permanent, care este un marker de vulnerabilitate depresivă (Abramson, 1984).

Deci, la depresivi apare:

- o neputinţă personală învăţată de către subiect (atribuţie internală), conform căreia el se blamează, se consideră incapabil şi că nimeni nu-l poate ajuta.
- o incapacitate universală (atribuţie externală), învăţată, de a nu putea blama pe alţii pentru eşecul lor.

Rehm (1977) constată la depresivi:

- lipsa autoobservaţiei, autoevaluării şi autocorectării (nivel elevat de autopunitie şi nivel jos de autorecompensă),
- deficitul de autoevaluare poate fi datorat interferenţelor abstracte arbitrare (Beck).

Ipoteza lui Beck, conform căreia schema depresiogenă polarizează informaţia din manieră inconştientă în cogniţie lugubră conştientă, pune nişte întrebări:

1) Schema cognitivă este conţinută în memoria pe termen lung?
2) Este vreo deosebire între cogniţia eutimică şi cea a depresivului?
3) Este o relaţie între mediul social şi cogniţie?
4) Există o structură cognitivă care este o trăsătură stabilă de personalitate, pe fondul căreia evenimente deosebite pot declanşa depresia?
5) Cogniţia depresivă precede depresia sau este consecinţa ei?

Pentru cercetarea şi elucidarea proceselor cognitive din depresie, s-au făcut studii pe mai multe paliere. Astfel:

- studiul memoriei episodice. Percepţia alternativă a evenimentelor pozitive şi negative;
- studiul memoriei semantice în care subiectul este pus să codeze informaţia în raport cu schema cognitivă personală. Acest codaj profund lasă un traseu mnezic stabil şi mai uşor de evidenţiat;
- inducerea unor stări depresive sau euforice prin cuvinte sau muzică.

Un factor cheie este un codaj semantic negativ al informaţiei, în timp ce informaţia episodică pozitivă este în general ignorată.

Studiile de rememorare a evenimentelor personale par satisfăcătoare în măsura evocării mai mult al celor negative (Teasdale şi colab., 1980). Ele reflectă mai mult starea timică internă. Studiul codajului episodic sau semantic reflectă ecoul afectiv al evenimentelor din mediu. Rememorarea evenimentelor arată dependenţa cogniţiei de stările afective. Ele nu precizează că schema există în mod permanent sau latent.

11.2.6. Distorsiunea cognitivă normală şi depresivă

Beck subliniază faptul că subiecţii eutimici au un afect optimist faţă de depresivi.

Abramson şi Alloy (1979), într-un studiu comparativ între depresivi şi eutimici, au constatat că, deşi depresivii sunt trişti, sunt mai înţelepţi decât cei normali.

La fel, autosatisfacţia „irealistă" eutimicilor este opusă hiperrealismului crud al depresivilor. Depresivii prezintă o atitudine autopunitivă atribuindu-şi mai multă responsabilitate pentru eşec decât pentru reuşită. Studii comparative faţă de eutimici şi schizofreni arată că,eutimicii sunt marcaţi de mai multă autosatisfacţie. Dialogul intern al subiecţilor normali este marcat de un optimism iraţional. El însă poate avea o valoare adaptată în faţa succesului sau eşecului.

11.2.7. Autoverbalizarea la normali şi depresivi

a) Dialogul intern pozitiv

Studiile indică 61,8% cogniţie pozitivă faţă de 38,2% cogniţie negativă. Proporţia corespunde „numărului de aur al arhitecturii clasice". (I.M. Blackburn şi J. Cottraux)

b) Dialogul intern de conflict

Cu 50% gândire pozitivă şi negativă, corespunde stărilor anxioase şi depresive uşoare.

c) Dialogul intern optim

Schwartz (1986) studiază care dintre dialogurile interne este cel mai adaptativ: cel negativ sau cel pozitiv, sau o proporţie anumită între ele.

În urma cercetărilor, autorul precizează că evenimentele şi gândirea negativă au un impact mai puternic asupra subiectului decât cele pozitive. El consideră că cogniţia negativă poate fi mai importantă în adaptare decât cea pozitivă. Iar raportul 1,7 cogniţie pozitivă şi 1 cogniţie negativă poate fi optimum-ul adaptativ. Sigur, gândirea pozitivă este importantă în terapie dar nu doar stimularea ei ci şi eliminarea gândurilor negative pentru echilibrarea balanţei 1,7/1 optimale. Rămâne ca în terapie să se urmărească această ipoteză.

11.2.8. Mediul social şi cogniţia

Faţă de evenimentele reale şi actuale din mediu, depresia are un fundament obiectiv, reprezentând un efort de a face faţă unei situaţii obiective dificile.

Krantz (1985) a constatat prezenţa unor evenimente negative în procent mai mare la pacienţii depresivi decât la eutimici. Problemele conjugale şi sociale pot genera stări depresive. Gândurile triste şi judecăţile constant negative despre sine şi alţii generează celorlalţi gânduri depresive şi reacţii de mânie şi evitare.

În familiile unde există un depresiv, apar conflicte, apoi separare şi divorţ. Profesional depresia duce la şomaj, cu depresie secundară.

Expresia verbală şi nonverbală a depresivului conduce la devalorizare şi respingerea celorlalţi (Gurtman 1987). Apare un deficit în relaţiile sociale care lasă pacientul solitar, justificând şi amplificând autodevalorizarea.

Prin studii s-a relevat corelaţia inversă între modul de a trata situaţia socială măsurată prin instrumente psihometrice şi scorul elevat al scalei depresiei (Lewinsohn 1982).

11.2.9. Stabilitatea schemei şi trăsăturile de personalitate

Lui Beck (1984) i se reproşa că menţinerea schemelor cognitive este tot mai greu de evidenţiat. Beck a replicat că, chiar schemele cognitive latente, inaparente clinic, pot reprezenta un factor fundamental al depresiei. Schema se reactivează în cazuri şi situaţii stresante. Alte studii contravin acestei ipoteze fiindcă, pe un lot de depresivi nu s-a constatat un stil cognitiv caracteristic pesimist (Lewinsohn 1981). Concluziile nu sunt clare.

11.2.10. Afectul şi cogniţia

Ce este primordial în producerea depresiei: afectul sau cogniţia!? În modelul cognitiv al depresiei, cogniţia este considerată primordială. Voi prezenta un studiu interesant al autorului Zajonc (1980).

Într-un articol pur teoretic, el consideră că judecata afectivă era precognitivă, inevitabilă, automată şi nonverbală. În evoluţia speciei umane, afectele pure au precedat cogniţia „rece şi raţională" fiind un sistem independent de cel cognitiv. Autorul consideră că afectul şi cogniţia sunt două sisteme separate dar totuşi interrelaţionate. El individualizează două tipuri de cogniţie: cea „caldă", afectuoasă, care precede filogenetic pe cea „rece", raţională. Pe aceasta din urmă o studiază specialiştii. Autorul sugerează că schimbarea ce se produce prin terapia cognitivă rezultă mai puţin prin modificarea cogniţiei cât prin reducerea reacţiei emoţionale negative.

Clasic, modificarea afectivităţii este elementul central al depresiei. Dar există oare cogniţie fără afect sau invers? Căci putem induce gânduri depresive, inducând iniţial afect depresiv prin muzică sau afect depresiv prin inducerea gândurilor depresive.

Interfaţa dintre afect şi gândirea automatică este locul cu posibilităţi interacţionale.

Bower, bazându-se pe experimente, consideră că o emoţie posedă un nod mnezic verbal corelat cu un nod mnezic reprezentând imagini, evenimente, comportamente expresive sau răspunsuri vegetative. Activarea unui nod

emoţional de exemplu verbal, perceptual sau imaginar, va activa pas cu pas asocierile între diferite noduri mnezice. Dacă o singură activare este mobilizată, ea va deveni conştientă. La fel, o stare depresivă va activa concepţii şi amintiri, de aceeaşi tonalitate. La un depresiv, un cuvânt oarecare poate declanşa excitarea nodului tristeţii, rădăcina sa semantică asociată nodului comportamental şi vegetativ. Acestea vor întreţine nivelul tristeţii iniţiale. Percepţia de sine, a evenimentelor actuale şi anticipărilor, vor fi tributare activărilor emoţional negative. Aceasta va antrena în pasul doi o asociere mai puternică între cuvinte, concepte„ amintiri depresiogene.

Teasdale (1983) afirmă că cogniţia negativă poate produce starea depresivă. La fel, stările depresive cresc probabilitatea de a stimula cogniţii care să le întreţină.

11.2.11. Efectele terapiei cognitive

Terapiile cognitive:

- acţionează pe schema cognitivă;
- modifică conţinutul depresiogen al schemei cognitive;
- fac trecerea de la procesul asimilării spre acomodare;
- modifică atenţia excesivă spre sine şi introversia spre extraversie;
- creşte proiecţia spre exterior a atenţiei;
- la obsesional primează acomodarea, la isteric asimilarea ca şi la depresiv (Tissot, 1984);
- terapia cognitivă creşte dimensiunea acomodării (Hollon şi Kriss, 1984).

Două ipoteze rivale importante sunt următoarele:

1) Acomodarea ca mecanism cognitiv, se ameliorează în toate formele de depresie.

2) Se pare că ipoteza nu se verifică în depresiile care se ameliorează prin medicaţie, spontan sau prin alte tipuri de psihoterapie.

Dilema nu s-a rezolvat.

Alte metode de tratament al informaţiei sunt;

- Dezvoltarea unei scheme „compensatoare" în timpul episodului de stres şi depresie, când el este la nivel infraclinic. Prin psihoterapie se „reprogramează" atenţia pacientului asupra situaţiei depresive şi ideaţiei negative creându-se un subprogram pozitiv, pe care îl adoptă treptat.

- Inactivarea schemei este modalitatea de tratament al informaţiei prin care prelucrarea automată, rapidă şi inconştientă devine conştientă, controlată, gândită logic (Hollon şi Kriss, 1984).

11.3. Schimbările cognitive prin terapie

După Bandura, mecanismul central al tuturor formelor de psihoterapie este de a creşte eficacitatea personală anticipativă şi a rezultatului terapiei. Terapia comportamentală şi socializarea trebuie abordate şi aplicate.

Influenţa psihoterapiei acţionează pe lanţul afect – cogniţie – comportament, în sensul dezactivării emoţiei

negative şi activării celei pozitive şi a cogniţiei, cu ideaţie pozitivă (Haudekeete şi Vantomme, 1986).

Schimbări importante cognitive sunt esenţiale în tratamentul depresiilor. Studiile lui Murphy şi colab. (1984) arată că, atât pe loturile de pacienţi trataţi doar cu medicaţie antidepresivă, doar cu psihoterapie şi mixt, schimbarea procesului cognitiv central este necesar a fi prezentă în ameliorare şi se produce în vindecare.

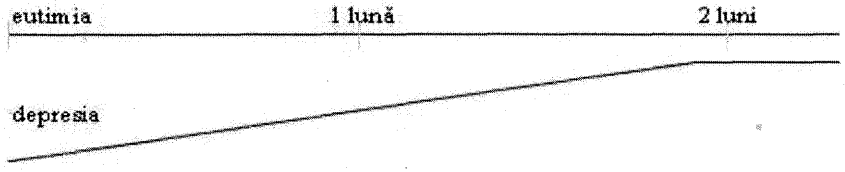
De specificat că, pacienţii cu scor elevat pe scala autocontrolului au avut rezultate mai bune la terapia cognitivă în timp ce cei cu nivel jos de autocontrol aveau rezultate mai bune cu chimioterapia (Simons, 1985). Pacienţii cu nivel crescut de autocontrol cred în posibilităţile lor de a se influenţa pe sine.

12. CAZURI CLINICE, DIN EXPERIENŢA PERSONALĂ

1) O doamnă în vârstă de 74 ani, văduvă, s-a prezentat la consultaţie, prezentând o depresie melancoliformă, care data de trei ani. Era în tratament cu Coaxil 3 x 1 tablete pe zi de şase luni, fără a se ameliora.

Prima intenţie terapeutică: Sertralină de 50 mg. La introducerea tratamentului cu 1/2 tabletă/zi Sertralină, pacienta a prezentat anxietate pregnantă şi chiar insomnii. Am adăugat Lexotanil 2 x 1,5 mg/zi şi nu am crescut doza de sertralină, dar după zece zile anxietatea persista. Am decis schimbarea antidepresivului.

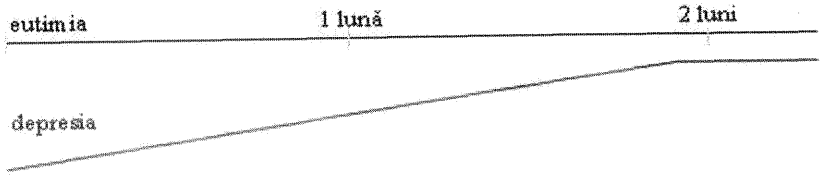
A doua intenţie terapeutică: Paroxetină 20 mg. A fost bine tolerată în primele zile de tratament, la doza de 10 mgr pe zi, administrată dimineaţa, crescând apoi doza treptat la 40 mg/zi, administrată în două reprize, dimineaţa şi la prânz. După două luni de tratament pacienta era ameliorată.



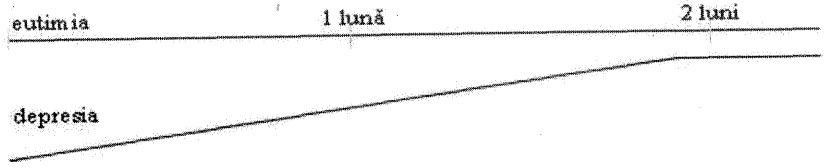
Am continuat tratamentul de întreţinere cu 20 mg/zi timp de opt luni. Pacienta a început să prezinte tulburări de memorie destul de pregnante.

A treia intenţie terapeutică: am schimbat antidepresivul cu Venlafaxina, începând cu 37,5 mgr apoi menţinând doza de 75 mg/zi, având în vedere că este antidepresivul cu indicaţii la pacienţii cu denivelări cognitive. Desigur, am

administrat concomitent medicaţie şi pentru aceasta (Pramistar, Tanakan). Fără a ajunge la eutimie, depresia a remis mai mult iar tulburările cognitive s-au diminuat.



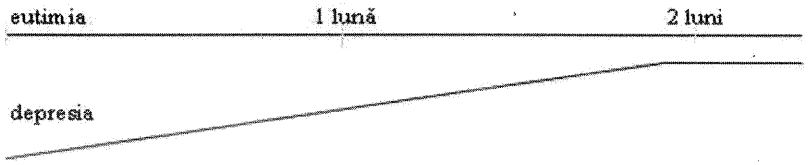
2) O pacientă cu distimie de doi ani, fără să fi făcut nici un tratament antidepresiv, a răspuns foarte bine la Sertralină, administrată în doze iniţiale mici, de 25 mg., trei-patru zile, crescând treptat la 100 mg. timp de şase săptămâni şi reducând-o apoi la 50 mg/zi timp de un an.



3) Un pacient tânăr cu atacuri de panică a fost tratat cu Anafranil şase săptămâni, cu 100 mg/zi, desigur, crescând treptat doza de medicament, apoi cu 50 mg/zi doză de întreţinere. După trei luni, psihic era bine, dar prezenta scăderea libidoului şi erecţiei. Am schimbat antidepresivul cu Fluoxetin 20 mg/zi, ca a doua intenţie terapeutică. Astfel, s-a corectat tulburarea de erecţie şi depresia.

4) O pacientă în vârstă de 67 ani prezenta epilepsie GM de la vârsta de 20 de ani şi depresie de doi ani. S-a prezentat la consultaţie fiind depresivă deşi lua de trei luni Coaxil 2 x 1 tabletă/zi. Având epilepsie, am ales Selegilina, 5 mg/zi, fiind IMAO fără efecte secundare exprimate şi fără să

scadă pragul convulsivant. În şase săptămâni depresia s-a ameliorat evident.



5) O pacientă tratată cu Doxepin 50 mg/zi, pentru un episod depresiv, fiind în perioadă de remisie, făcea pusee de HTA, pentru care era tratată cu metoprolol 100 mg/zi. Schimbând antidepresivul cu Paroxetină 40 mg/zi, puseele de HTA nu s-au mai produs.

6) Un pacient cu infecţie cu Borelia prezenta dureri accentuate la nivelul gambelor. I s-a indicat tratament cu Doxepin 50 mg/zi fără să amelioreze durerile. Am schimbat Doxepinul cu Amitriptilină 50 mg/zi, cu introducere treptată a acesteia iar durerile au cedat mult.

7) Un pacient cu hepatita C, făcea tratament cu citochine, care produc depresie.

Am introdus tratament cu Fluoxetină 40 mg/zi trei luni, având efect favorabil asupra depresiei. Am repetat tratamentul peste patru luni, când s-a produs o recădere a depresiei.

8) O pacientă cu cancer mamar operat, prezenta un episod depresiv postoperator.

Am intervenit cu Sertralină 100 mg/zi, desigur crescând treptat dozele, iar după patru săptămâni, pacienta s-a ameliorat. Am continuat trei luni tratamentul cu 50 mgr Sertralină, asociat cu psihoterapie.

9) Un pacient în vârstă de 65 ani, suferea de boala Parkinson şi depresie.

Făcuse tratament anterior cu Anafranil şi Paroxetină, ambele accentuând sindromul extrapiramidal.

Am introdus o combinaţie IMAO, Selegilina 5 mgr iar seara Trazodona 150 mg. Această combinaţie medicamentoasă a ameliorat depresia, fără a accentua sindromul extrapiramidal Parkinsonian.

10) Am tratat o pacientă în vârstă de 40 ani cu un episod depresiv mediu. Ea prezenta în antecedente crize migrenoase de la 20 de ani. Am instituit tratament cu Anafranil, în doze terapeutice de 75 mg/ zi două luni şi de întreţinere 25 mg/zi şase luni. Crizele migrenoase au dispărut pe tot parcursul tratamentului.

11) Un pacient posttraumatic (TCC) cu un episod depresiv mediu, s-a prezentat la consultaţie după ce a făcut tratament cu Maprotilină dar era iritabil, anxios iar depresia persista. Am schimbat tratamentul, trecând pe Mirtazapină 60 mg/zi. După patru săptămâni depresia a remis iar tratamentul a fost bine tolerat.

BIBLIOGRAFIE

Abramson, J. (2004). *Overdosed America: The broken -promise of American medicine.* New York: Harper Collins.

Abrams RC (2002): Stimulus titration and ECT dosing. *Journal of ECT,* 18:3-9.

Adams CE, Eisenbruch M (2002): Depot fluphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews;* 2.

Akhondzadeh S, Tavakolian R, Davari-Ashtiani R, Arabgol F, Amini H (2003): Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double-blind and randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry,* 27:841-845.

Alderman CP, Seshadri P, Ben-Tovim DI (1996): Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother,* 30:1232-1234.

Alexander, S.P.H., and Peters, J. A. (1999) Receptor and ion channel nomenclature supplement. *Trends in Pharmacological Sciences.* Elsevier Press. Trends Journals, Cambridge, U.K..

Alliance. (2006). *The state of depression in America.* Chicago: Depression and Bipolar Support Alliance.

Altshuler, L., Rasgon, N. L., Elman, S., Bitran, J. E., Lablarca, R., & Saad, M. (2004). *Reproductive endocrine function in women treated for bipolar disorder: Reproductive hormone levels.* New York: American Psychiatric Association.

Altshuler I, Suppes T, Black DW, et al (2003): Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry,* 160:1252-1262.

Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, et al (1995): Antidepressant-

induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited. *Am J Psychiatry,* 152:1130-1138.

Andrade C, Kurinji S (2002): Continuation and maintenance ECT: A review of recent research. *Journal of ECT,* 18:149-158.

Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M (2002): Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 22:393-399.

Angell, M. (2005). *The truth about drug companies: How they deceive us and what to do about it.* New York: Random House.

Angst J, Hochstrasser B (1994): Recurrent brief depression: The Zurich Study. *J Clin Psychiatry,* 55(Suppl 4):3-9.

Aronson TA, Shukla S, Gujavarty K, Hoff A, Di Buono M, Khan E (1988): Relapse in delusional depression: A retrospective study of the course of treatment. *Compr Psychiatry,* 29:12-21.

Avorn, J. (2005). Torcetrapib and atorvastatin – should marketing drive the research agenda? *New England Journal of Medicine, 352,* 2573-2576.

Bacaltchuk J, Hay P (2002): Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 4.

Bagby, R. M, Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton depression rating scale: Has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry, 161,* 2163-2177.

Baldassano CF, Ballas C, Datto SM, et al (2003): Ziprasidone-associated mania: A case series and review of the mechanism. *Bipolar Disorders,* 5:72-75.

Ballard C, O'Brien J, Reichelt K, Perry E (2002): Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: The results of a double-blind, placebo-controlled trial with *Melissa. J Clin Psychiatry,* 63:553-558.

Barbee JG, Jamhour NJ (2002): Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry,* 63:737-741.

Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, et al (2003): Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIS) versus tricyclic antidepressants (TCAs). *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 1.

Bauer, M., & Mitchner, L. (2004). What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *American Journal of Psychiatry, 161,* 3-18.

Basan A, Leucht S (2004): Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 1.

Belanoff J, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF (2001): Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol,* 21:516-521.

Bhandari, M., Busse, J. W., Jackowski, D., Montori, V. M., Schunemann, H., Sprague, S., et al. (2004). Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *Canadian Medical Association Journal, 170,* 477-480.

Blackburn I.M, Cottraux J. Therapie cognitive de la depression. (1997) Masson SA, 120, bd. Saint Germain, 75280 Paris Cedex 06,39-49,56-59

Bodkin JA, Amsterdam JD (2002): Transdermal selegiline in major depression: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am J Psychiatry,* 159:1869-1875.

Bodenheimer, T. (2000). Uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *Neiu England Journal of Medicine, 342,* 1539-1544.

Bond, A.J., and Lader, M.H. (1996) *Understanding drug treatment in mental health care.* Chichester, John Wiley & Sons.

Bowden, C, Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Ilompland, M., et al. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry 60,* 392-400.

Brennan, T. A., Rothman, D. J., Blank, L., Blumenthal, D., Chimonas, S. C., Cohen, J. J., et al. (2006). Health industry practices that create conflicts of interest: A policy proposal for academic medical centers. *Journal of the American Medical Association, 295,* 429-433.

Buckley NA, McManus PR (2002): Fatal toxicity of serotoninergic and other antidepressant drugs: Analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ,* 325:1332-1333.

Burke WJ, Gergel I, Bose A (2002): Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry,* 63:331-336.

Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden C, et al (2002): Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: Clinical relevance and management. J *Clin Psychiatry,* 63:1012-1019.

Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Ascher, J., Monaghan, E., & Radd, G. D. (1999). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression: Lamictal 602 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry, 60,* 79-88.

Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ (2002): Treatment of cytokine-induced depression. *Brain, Behavior and Immunity,* 16:575-580.

Carpenter LL, Friehs GM, Price LH (2003): Cervical vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Neurosurgery Clin North Am,* 14:275-282.

Carpenter LL, Yasmin S, Price LH (2002): A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation

with mirtazepine. *Biol Psychiatry,* 51:183-188.

Carpenter, W. T. (2002). From clinical trial to prescription. *Archives of General Psychiatry, 59,* 282-285.

Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL (1996): Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med,* 335:1010-1015.

Chen B, Wang JF, Sun *X,* Young LT (2003): Regulation of GAP-43 expression by chronic desipramine treatment in rat-cultured hippocampal cells. *Biol Psychiatry,* 53:530-537.

Chen J, Chen Y, Wang X (2002): Clinical study on treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder by jiangqian granule. Chinese *Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,* 22:258-260.

Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al (2002): Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry,* 63:357-366.

Club AJ (2000): Review: Newer and older antidepressants have similar efficacy and total discontinuation rates but different side effects. *ACP Journal Club,* 133:10.

Corya SA, Andersen SW, Detke HC, et al (2003): Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: A 76-week open-label study. *J Clin Psychiatry,* 64:1349-1356.

Da Costa CL, Younes RN, Lourenco MTC (2000): Stopping smoking: A prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest,* 122: 403-408.

Dannon P, Dolberg O, Schreiber S (2002): Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals: Preliminary report. *Biol Psychiatry,* 51:687-690.

Deshmukh R, Franco K (2003): Managing weight gain as a side effect of antidepre sant therapy. *Cleveland Clinic J Med,*

70:614-623.

Depression in primary care, volume 1, detection and diagnosis; clinical practice guideline, number 5, U.S. Department of Health and Human Services, AHCPR Publication No. 93-0551, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD, Apra, 1993.

Depression in primary care, volume 2, treatment of major depression; clinical practice guideline, number 5, U.S. Department of Health and Human Services, AHCPR Publication No. 93-0551, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD, April, 1993.

Detke M, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA (2002): Duloxetine, 60 mgr once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry,* 63:308-315.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). (1994) Washington, *DC, American Psychiatric Association.*

Diller, L. (2005). Fallout from the pharma scandals: The loss of doctors' credibility? *Hastings Center Report, 35,* 28-29.

Drazen, J. M. (2002). Institutions, contracts, and academic freedom. *New England Journal of Medicine, 347,* 1362-1363.

Dubovsky, S. L. (1994). Beyond the serotonin reuptake inhibitors: Rationales for the development of new serotonergic agents. *Journal of Clinical Psychiatry, 55* (Suppl. 2), 34-44.

Dubovsky, S.L. (1998) *Clinical Psychiatry.* Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.

Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Johnson Y, Koren G (2003): A multicentre prospective controlled study to determine the safety of nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry,* 48:106-110.

Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brian D, et al (2001): Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry,* 158:1631-1637.

Fallik, D. (2006, May 3). Penn bans gifts from drug reps. Doctors' decisions should not be influenced, an official said. *The Philadelphia Inquirer,* pp. 1-2.

Fava M (2000): Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry,* 61(Suppl 11): 37-41.

Felker BL, Sloan KL, Dominitz JA, Barnes RF (2003): The safety of valproic acid use for patients with hepatitis C infection. *Am J Psychiatry,* 160:174-178.

Fernandes PP, Petty F (2003): Modafinil for remitted bipolar depression with hypersomnia. Ann *Pharmacother,* 37:1807-1809.

Geddes, J., & Goodwin, C. (2001). Bipolar disorder: Clinical uncertainty, evidence-based medicine and large-scale randomised trials. *British Journal of Psychiatry, 178,* S191-S194.

Gershon AA, Dannon P, Grunhaus L (2003): Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry,* 160:835-845.

Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JK, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ (2004): Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry,* 161:163-165.

Gill D, Hatcher S (2002): Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews; 2.*

Gitlin MJ, Suri R, Altshuler L, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L (2002): Bupropion sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther,* 28:131-138.

Goodwin, G., Bowden, C., Calabrese, J. R., Grunze, H., Kasper, S., White, R., et al. (2004). A pooled analysis of 2 placebo-control

led 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry,* 65, 432-441.

Gothelf D, Falk B, Singer P, et al (2002): Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry,* 159:1055-1057.

Gowing L, Ali R, White J (2002b): Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2.

Grunhaus L, Dolberg O, Polak D, Dannon P (2002): The antidepressant effects of transcranial magnetic stimulation: Comparison with electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry,* 51:123S-124S.

Grunze H, Normann C, Langosch J, et al (2001): Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry,* 62: 464-468.

Gyulai, L., Bowden, C., McElroy, S. L., Calabrese, J. R., Petty, F., Swann, A. C., et al. (2003). Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology, 28,* 1374-1382.

Hartong E, Moleman P, Hoogduin C, Broekman TG, Nolen W (2003): Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry,* 64:144-151.

Healy, D. (2006). The latest mania: Selling bipolar disorder. *PLoS Medicine,* 3, el85.

Healy, D., & Cattell, D. (2003). Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *British Journal of Psychiatry, 183,* 22-27.

Healy, D., & Thase, M. E. (2003). Is academic psychiatry for sale? *British Journal of Psychiatry,* 182, 388-390.

Healy, D. (1999). The three faces of the antidepressants: A critical commentary on the clinical-economic context of diagnosis. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 187, 174-180.

Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K (2002): Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther,* 72:184-191.

Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K (2003): Prospective study of infant, maternal and breast milk levels in 11 women taking 20-40 mgr fluoxetine. *Clin Pharmacol Ther,* 73:330-337.

Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L (2003): Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol,* 188:812-815.

Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L (2003): Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol,* 188:812-815.

Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al (2002): Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: Cohort study using administrative data. *BMJ,* 325:107-110.

Hirschfeld R (1999): Efficacy of SSRI and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. J *Clin Psychiatry,* 60:326-335.

Hiam, A. (2004). *Marketing for dummies* (2nd ed.). Indianapolis, IN: Wiley Publishing Inc.

Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, et al (2003): Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry,* 60:49-56.

Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen AJ, Birnbaum M, Koran LM (2003): Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J *Clin Psychiatry,* 64:546-550.

Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, et al (2003): Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomzied, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: Improvement in binge and purge measures. J *Clin Psychiatry,* 64:1335-1341.

Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Robb J, Begin H, Young LT (2002): Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: Effect of different classes of antidepressants. *Acta Psychiatry Scand,* 105:427-430.

Joffe, H., Cohen, L., Suppes, T., McLaughlin, W. L., Lavori, P., Adams, J. M., et al. (2006). Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biological Psychiatry, 59,* 1078-1086.

Jones, P. B., Barnes, T. R. E., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., et al. (2006). Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs. first-generation antipsychotic drugs *f,* in schizophrenia. *Archives of (General Psychiatry, 63,* 1079-1087.

Kaplan, H.I., Freedman, A.M., and Sadock, B.J. (1995) *Comprehensive textbook of psychiatry,* 6th edition. Baltimore, Williams & Wilkins.

Kapstan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N (2003): Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: A controlled study. *Bipolar Disorders,* 5:36-39.

Karpay, K. (2005). Physicians 1, drug-makers 0. *Physicians Practice,* October 2005, p. 10.

Kennedy R, Mittal D, O'Jile J (2003): Electroconvulsive therapy in movement disorders: An update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci,* 15:407-421.

Kiefer F, Holger J, Tarnaske T, et al (2003): Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry,* 60:92-99.

Kirby D, Harrigan S, Ames D (2002): Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: A retrospective study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry,* 17:231-237.

Kirsch I., Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS (2002): The emperor's new' drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U. S. Food and Drug Administration. *Prevention and Treatment,* 5: article 23.

Kozel FA, George MS (2002): Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *JPsychiatr Res,* 8:270-275.

Kraemer, H. C., & Kupfer, D. J. (2006). Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biological Psychiatry, 59:* 990-996.

Kurdyak PA, Gnam WH, Streiner D (2002): Antidepressants and the risk of breast cancer. *Can J Psychiatry,* 47:966-970.

Lagomasino, I. T., Dwight-Johnson, M., & Simpson, G. M. (2005). The need for effectiveness trials to inform evidence-based psychiatric practice. *Psychiatric Services, 56,* 649-651.

Lam RWA, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy S (2002): Combining antidepressants for treatment-resistant depression: A review. *J Clin Psychiatry,* 63:685-693.

Lake JT (2002): Omega-3 fatty acids: theory, clinical trials and safety issues. *Psychiatric Times,* 19:1-16.

Lee, Y., Kim, H., Wu, T., Wang, X., & Dionne, R. A. (2006). Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cy- clooxygenase inhibitory drugs. *Clinical Pharmacology IT Therapeutics, 79,* 407 - 418.

Lerer B, Shapira B, Calev A, et al (1995): Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three-times-weekly ECT. *Am J Psychiatry,* 152:564-570.

Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., et al. (2005). Effectiveness of

antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine, 353,* 1209-1223.

Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, et al (2003): Efficacy of sertraline in severe generalized social disorder: Results of double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry,* 64:785-792.

Lisanby SH (2002): Update on magnetic seizure therapy: A novel form of convulsive therapy. *Journal of ECT,* 18:182-188.

Maj M, Pirozzi R, Bartoli L, Magliano L (2002): Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder with mood-incongruent psychotic features: A prospective study. *J Affect Disord,* 71:195-198.

Marangell L, Rush AJ, George MS, et al (2002): Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: One year outcomes. *Biol Psychiatry,* 51:280-287.

Matthews JD, Bottonari KA, Polania LM, et al (2002): An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: Interim analyses. *J Clin Psychiatry,* 63:1164-1170.

March, J., Silva, S. G., Compton, M. T., CaliffT, R., & Krishnan, K. R. R. (2005). The case for practical clinical trials in psychiatry. *American Journal of Psychiatry, 162,* 836-846.

McAlister, F. A., Laupacis, A., Wells, G. A., &- Sackett, D. L., (1999). Applying clinical trial results. Part B: Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *Journal of the American Medical Association, 282, 1371-1377.*

McIntyre R, Trakas K, Lin D, Hwang P, Robinson K, Eggleston A (2003): Risk of weight gain associated with antipsychotic treatment: Results of the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia. *Can J Psychiatry,* 48: 689-694.

Meatherall R, Younes J (2002): Fatality from olanzapine-induced hyperglycemia. *J Forensic Sci,* 47:893-896.

Meyer JM (2001): Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry,* 62 (Suppl 27): 27-34.

Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bullock T, Baldwin D, Montgomery SA (1994): Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *EurArch Psychiatry Clin Neurosci,* 244:211-215.

Montgomery SA, Mahe V, Haudiquet V, Hackett D (2002): Effectiveness of venlafaxine, extended-release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: Results of a survival analysis. *J Clin Psychopharmacol,* 22:561-567.

Montgomery, J. H., Byerly, M. J., Carmody, T., Miller, D. R., Varghese, F., Holland, R., et al. (2004). An analysis of tire effect of funding source in randomized clinical trials of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Controlled Clinical Trials, 25,* 598-612.

Moses, H., Dorsey, i5. R., Matheson, D. H. M., & Their, S. O. (2005). Financial anatomy of biomedical research. *Journal of the American Medical Association, 294,* 1333-1342.

Moynihan, R., & Cassels, A. (2005). Selling sickness: *How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients.* New York: Avalon Publishing Group, Inc.

Mortimer AM, Martin M, Wheeler JA, Tyson PJ (2003): Conventional antipsychotic prescription in unipolar depression, II: Withdrawing conventional antipsychotics in unipolar, nonpsychotic patients. J *Clin Psychiatry,* 64:668-672.

Mulsant B, Sweet R, Rosen J, et al (2001): A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry,* 62:597-604.

Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS (2003): Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: A pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disorders*, 5:40-47.

Nemeroff CB (2003): Safety of available agents used to treat bipolar disorder: Focus on weight gain. *J Clin Psychiatry*; 64:532-539.

Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH (2002): Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 159:477-479.

Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J (2002): Lamo- trigine as adjunct to paroxetine in acute depression: A placebo-controlled, doubleblind study. *J Clin Psychiatry,* 63:337-344.

Obrocea GV, Dunn R, Frye MA, et al (2002): Clinical predictors of response to lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory affective disorders. *Biol Psychi- atry,* 51:253-260.

O'Donovan C, Kusumaker V, Graves GR, Bird DC (2002): Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry,* 63:322-330.

Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G (2000): Gabapentin in bipolar disorder: A placebo-controlled trial of adjunctive therapy-Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disorders,* 2(3 Pt 2):249-255.

Patton WW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ (2002): Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: Evaluating the risk. *Can J Psychiatry,* 47:959-965.

Perlis, R. H., Perlis, C. S., Wu, Y., Hwang, C., Joseph, M., & Nierenberg, A. A. (2005). Industry sponsorship and financial conflict of interest in die reporting of clinical trials in

psychiatry. *American Journal of Psychiatn/, 162,* 1957-1960.

Perugi G, Toni C, Frare F, et al (2002): Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: Is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin* Psychopharmacol, 22:584-591.

Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal HS (2001): Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: An open case series. Pharmacopsychiatry, 34:137-141.

Phillips, C. B. (2006). Medicine goes to school: Teachers as sickness brokers for ADHD. *PLoS Medicine, 3,* el82 – el84.

Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI (2003): Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo- controlled trial. *Am J Psychiatry,* 160:105-111.

Practice guidelines for major depressive disorder in adults. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1998.

Preskorn, S.H. (1999) *Outpatient management of depression,* 2nd edition. Caddo OK, Professional Communications, Inc.

Quraishi S, David A (2002): Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews;* 2.

Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB (2003): Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry,* 64:1237-1244.

Reichardt, T. (2005). Gash interests taint drug advice. *Nature, 437,* 1070-1071.

Rhoden EL, Morgentaler A (2004): Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med,* 350:482-492.

Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan DV (2003): Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo- controlled study. *Am J*

Psychiatry, 160:749-756.

Rinne T, Van den Brink W, Wouters L, van Dyck R (2002): SSRI treatment of borderline personality disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry,* 159:2048-2054.

Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT (1993a): Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry,* 54:338-342.

Rudolph RL (2002): Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: A literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand,* 106:24-30.

Rush, A. J. (2005). Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A naturalistic study. *Biological Psy- chiatnj, 58,* 355-363.

Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: A multicenter study. *Biol Psychiatry,* 47:276-286.

Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP (2000): A prospective, randomized, doubleblind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry,* 57:425-434.

Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al (2001): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: Efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacol,* 25:713-728.

Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al (2003): Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science,* 301:805-809.

Sarchiapone M, Amore M, De Risio S, et al (2003): Mirtazepine in

the treatment of panic disorder: An open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol,* 18:35-38.

Sassi R, Nicoletti M, Brambilla P, et al (2002): Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. Neuroscience *Letters,* 329:243.

Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al (2001): Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurol,* 57:445-449.

Schacter SC (2002): Vagus nerve stimulation: Where are we? *Current* Opinion *Neurol,* 15:201-206.

Schneider LS, Small GW (2002): The increasing power of placebos in trials of antidepressants [letter]. *JAMA,* 288:450.

Schwartz TL (2002): The use of tiagabine augmentation for treatment-resistant anxiety disorders: A case series. *Psychopharmacol Bull,* 36:53-57.

Simon GE, Cunningham ML, Davis RL (2002): Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry,* 159:2055-2061.

Simpson DM, Perry CM (2003): Atomoxetine. *Paediatric Drugs,* 5:407-415.

Simpson GM, El Sheshai A, Rady A, Kingsbury SJ, Fayek M (2003): Sertraline as monotherapy in the treatment of psychotic and nonpsychotic depression. *J Clin Psychiatry,* 64:959-965.

Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson IM (2002): Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: A meta-analysis. *Br J Psychiatry,* 180:396-404.

Smith D, Wesson DR (1999): Benzodiazepines and other sedative-hypnotics. in Galanter M, Kleber HD (eds), *American Psychiatric Press Textbook of Substance Abuse Treatment,* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, pp. 239-250.

Smith DL, Angst MS, Brock-Utne JG, DeBattista C (2003): Seizure duration with remifentanil/methohexital vs. methohexital alone in middle-aged patients undergoing electroconvulsive therapy. *Acta Anaesthesiol Scand,* 47:1064-1066.

Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR (2002): Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *J Affect Disord,* 70:251-259.

Sproule B (2002): Lithium in bipolar disorder: Can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet,* 41:639-660.

Soldani, F., Ghaemi, S. N., Tondo, L., Akiskal, H. S., & Goodwin, F. K. (2004). Relapse after antidepressant discontinuation [Letter to the editor], *American Journal of Psychiatry, 161,* 1312-1313.

Stahl S, Entusah R, Rudolph RL (2002): Comparative efficacy between venlafaxine and SSRI: A pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry,* 52: 1166-1174.

Stahl S, Gergel I, Li D (2003): Escitalopram in the treatment of panic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry,* 64:1322-1327

Stahl, S.M. (1997) *Psychopharmacology of antidepressants,* London, Dunitz Press.

Stahl, S.M. (1998) Basic psychopharmacology of antidepressants (part 1): antidepressants have seven distinct mechanisms ol action. *Journal of Clinical Psychiatry* 59(Suppl. 4), 5-14.

Stahl S.M. (1998) Basic psychopharmacology of antidepressants (part 2): estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 59(Suppl. 4), 15-24.

Stahl, S.M. (1999) Mergers and acquisitions among psychotropics: antidepressant takeover of anxiety may now be complete. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(5), 282-3.

Stahl, S.M. (1999) Antidepressants: the blue-chip psychotropic for the modern treatment of anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(6), 356-7.

Stahl, S.M. (1999) Substance P and the neurokinins, part 2: Novel peptide neurotransmitters in psychopharmacology. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(2), 77-78.

Stahl, S.M. (1999) Molecular neurobiology for practicing psychiatrists, part 4: transferring the message of chemical neurotransmission from presynaptic neurotransmitter to postsynaptic gene expression. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(12), 813-4.

Stahl, S.M. (2002) Psychopharmacologie essentielle. Flammarion Medicine Sciences 4, rue Casimir Delavigne 75.006, Paris, 135-297.

Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E (2003): Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *JAMA,* 289: 2827-2834.

Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R (2002): Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry,* 59:1111-1118.

Sternbach H (2003): Are antidepressants carcinogenic? A review of preclinical and clinical studies. *J Clin Psychiatry,* 64:1153-1162.

Steven L., Dubovsky M.D., (2005). Clinical guide to psychotropic medications. WW Norton & company Inc. 500 Fifth Avenue, New York NY. 10110. 111-213.

Steven L., Dubovsky A., Dubovsky N., (2007). Psychotropic drug prescriber's survival guide. Ethical mental health treatment in the age of big pharma. WW Norton New York. London RM 315D878.

Stoler JM (2001): Maternal antiepileptic drug use and effects on fetal development. *Current Opinion Pediatr,* 13:566-571.

Suppes T (2002) Review of the use of topiramate for treatment

of bipolar disorders. J Clin Psychopharmacol, 22: 599-609.

Suri R, Stowe ZN, Hendrick V, Hostetter AM, Widawski M, Altschuler LL (2002): Estimates of nursing infant daily dose of fluoxetine through breast milk. *Biol Psychiatry,* 52:446-451.

Tasmuth T, Hartel B, Kalso E (2002): Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain,* 6:17-24.

Tiner, R. (2002). The pharmaceutical industry and disease mongering: The industry works to develop drugs, not diseases [Letter to the editor]. *British Medical Journal,* 325, 216.

Tharyan P, Adams CE (2002): Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Reviews;* 2.

Tiihonen J, Hallikainen T, Ryynanen O-P, et al (2003): Lamotrigine in treatment- resistant schizophrenia: A randomized placebo-controlled cross-over trial. *Biol Psychiatry,* 54:1241-1248

Tohen M, Vieta E, Calabrese JR., et al (2003): Efficacy of olanzapine and olanzapine- T^x fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry,* 60:1079-1088.

Tohen, VI., Chengappa, K, N., Suppes, T., Baker, R. W., Zarate, C. A., Bowden, G. L-, et al. (2004). Relapse prevention in bipolar 1 disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone. *British Journal of Psychiatry, 1S4,* 337-345.

Vainiomaki, M., Helve, O., & Vuorenkoski, L. (2004). A national survey on the effect of pharmaceutical promotion on medical students. *Medical Teacher, 26,* 630-634.

Villagra, V. (2004). Strategies to control costs and quality: A focus on outcomes research for disease management. *Medical Care, 42* (Suppl. 4), 11124-30.

Wagner KD, Weller EB, Carlson G, et al (2002): An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar

disorder. J *Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* 41:1224-1230.

Wagner KD, Ambrosini PJ, Rynn MA, et al (2003): Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials. JAMA, 290:1033-1041.

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M (2002): Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *JAMA,* 287:1840-1847.

Wecker L, James S, Copeland N, Pacheco MA (2003): Transdermal selegiline: Targeted effects on monoamine oxidases in the brain. *Biol Psychiatry,* 54:1099-1104.

Wheeler V, Jason A, Mortimer AM, Tyson PJ (2000): Somatic treatment of psychotic depression: Review and recommendations for practice. J *Clin Psychopharmacol,* 20:509-514.

Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G (2002): Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane* Database of Systematic *Reviews;* 2.

Wilkinson D, Holmes C, Woolford J, Stammers S (2002): Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression. *Int J Geriatr Psychiatry,* 17:619-622.

Worthington JJ, Simon NM, Korbly NB, Perlis RH, Pollack MH (2002): Ropinirole for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 307-310.

Yatham LN, Kusumaker V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G (2002): Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: A review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry,* 63:275-283.

Yingling DR, Utter G, Vengalil S, Mason BJ (2002): Calcium channel blocker, ni- modipine, for the treatment of bipolar disorder during pregnancy. Am *J Obstet Gynecol,* 187:1711-

1712.
Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E (1996): Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry,* 153:1631-1633.

De acelaşi autor

Psihiatrie în scheme logice. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1991.

Psihiatrie în scheme logice. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 1993.

Psihiatrie. Semne, simptome, sindroame. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 1994.

Psihiatrie. Semne, simptome, sindroame. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 1995.

Psihopatologie. Cazuri clinice, comentarii. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 1997.

Schizofrenia, monografie medicală. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 1998.

Psihiatrie pentru medicii de familie. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1999.

Psihiatrie pentru medicii de familie. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2001.

Schizofrenia, ediţia a II-a revizuită şi adăugită. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca, 2005.

Schizofrenia. Cercetări şi teorii etiologice recente. Ed. LIMES, Cluj-Napoca, 2007.

Schizofrenia. Cercetări, teorii şi interpretări etiopatogenetice, clinice şi psihologice contemporane. Ed. Eikon, Cluj-Napoca, 2009.

Psihiatria pentru medicii de familie. Ediţia a III-a revăzută şi adăugită, Ed. Eikon, Cluj-Napoca, 2010.

Percheziţia. Roman autobiografic, Ed. Dacia XXI, Cluj-Napoca, 2011.

Terapii biologice în depresii. Ed. Eikon, Cluj-Napoca, 2011.

Psihopatul. Roman, Ed. Ecou Transilvan, Cluj-Napoca, 2012.

Perluţele Marei. Ed. Ecou Transilvan, Cluj-Napoca, 2012.